

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390547 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.27

(22) Дата подачи заявки
2021.07.30

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(4-((5-(БЕНЗО[b]ТИОФЕН-3-ИЛ)-1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ИЛ)МЕТИЛ)ФЕНИЛ)-5-(ДИФТОРМЕТИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА И ПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ 6 (HDAC6) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ, НАПРИМЕР, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

(31) 102020000019714

(32) 2020.08.07

(33) IT

(86) PCT/EP2021/071465

(87) WO 2022/029041 2022.02.10

(71) Заявитель:
ИТАЛЬФАРМАКО С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Маркини Маттиа, Вергани Барбара,
Сандроне Джованни, Роккьо Илариа
(IT), Качковский Георгий (PL),
Каприни Джанлука, Фоссати
Джанлука, Стейнцюлер Кристьян,
Стевенацци Андреа (IT)

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Изобретение относится к новым селективным ингибиторам гистондеацетилазы 6 (HDAC6) на основе оксадиазола, несущим пентагетероциклический остов, и фармацевтическим композициям на их основе. Такие соединения применимы в лечении заболеваний, ассоциированных с активностью HDAC6.

A1

202390547

202390547

A1

P102036698EВ

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(4-((5-(БЕНЗО[В]ТИОФЕН-3-ИЛ)-1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ИЛ)МЕТИЛ)ФЕНИЛ)-5-(ДИФТОРМЕТИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА И ПОДОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ 6 (HDAC6) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ, НАПРИМЕР, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым селективным ингибиторам гистондеацетилазы 6 (HDAC6) на основе оксадиазола, несущим пентагетероциклический остов, и фармацевтическим композициям на их основе.

Следовательно, такие соединения применимы в лечении заболеваний, ассоциированных с активностью HDAC6, таких как периферическая невропатия, отторжение трансплантата, GVHD, миозит, заболевания, ассоциированные с аномальной функцией лимфоцитов, множественная миелома, неходжкинская лимфома, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, рак и нейродегенеративные патологии.

Уровень техники настоящего изобретения

Генетический материал эукариотических клеток организован в сложную и динамическую структуру, состоящую из ДНК и белков, хроматина. Основными белковыми компонентами хроматина являются гистоны – основные белки, которые взаимодействуют с ДНК, образуя основную структурную единицу хроматина, представляющую собой нукleosому, первый уровень хромосомной укладки внутри ядра. Взаимодействие между основными гистоновыми остатками и кислотными остатками ДНК является решающим в определении нукleosомной укладки и связанной с ней доступности ДНК для молекулярных комплексов, регулирующих репликацию и транскрипцию. На это взаимодействие в основном влияет степень ацетилирования гистонов. Деацетилирование N-концевых лизиновых остатков гистонов обеспечивает протонирование аминной группы, которая, неся положительный заряд, взаимодействует с отрицательными зарядами, содержащимися в ДНК. Такое взаимодействие возникает в более компактном состоянии хроматина, что влечет за

собой подавление экспрессии генов. Наоборот ацетилирование этих же остатков предотвращает образование ионных связей, что приводит к менее компактной форме хроматина, которая обеспечивает большую подверженность ДНК внешнему воздействию и взаимодействие с макромолекулярными комплексами, которые активируют транскрипцию генов.

Степень ацетилирования гистонов регулируется балансом активности двух классов ферментов: гистонацетилтрансферазы (гистонацетилтрансферазы НАТ) и гистондеацетилазы (гистондеацетилазы HDAC). Изменение этого тонкого баланса может привести к нарушению гомеостаза клетки, что, как правило, обнаруживается при разных заболеваниях человека, в том числе раке, неврологических расстройствах, воспалении и аутоиммунных заболеваниях.

Гистондеацетилазы были отнесены к данному классу, поскольку они катализируют обратимое деацетилирование аминных групп N-концевых лизиновых остатков гистонов. Затем было установлено, что для этих ферментов существует большое количество субстратов, поскольку их активность также обусловлена отличным от гистонов белком, которые являются субстратами для ферментов НАТ, содержащих N-ацетиллизин, таким как транскрипционные факторы, ферменты репарации ДНК и другие ядерные и цитоплазматические белки.

Класс HDAC человека состоит из 18 ферментов, разделенных на две группы: цинк-зависимые HDAC и NAD-зависимые HDAC, также известные как сиртуины (класс III). Цинк-зависимые HDAC дополнительно распределены на четыре класса: 1) класс I, включающий HDAC1, 2, 3 и 8, универсальные изоферменты, в основном находящиеся в ядре; 2) класс IIa, включающий HDAC4, 5, 7 и 9, изоферменты, находящиеся как в ядре, так и в цитоплазме; 3) класс IIb, включающий HDAC6 и HDAC10, в основном находящийся в цитоплазме, и 4) класс IV, включающий только HDAC11. В отличие от HDAC класса I, класс IIa и IIb характеризуются тканеспецифической экспрессией.

За счет регулирования экспрессии генов и действия в отношении гистонов и транскрипционных факторов такие ферменты вовлечены в бесчисленное множество функций клетки. Кроме того, воздействуя на многочисленные другие белковые субстраты, такие ферменты, а также фосфатазы, вовлечены в множество других процессов, таких как передача сигнала и реорганизация цитоскелета.

В последние десятилетия HDAC стали хорошо изученной терапевтической мишенью. Были синтезированы несколько ингибиторов HDAC, некоторые из которых в настоящее время находятся на поздней фазе клинических испытаний, а четыре из них были одобрены для разных типов рака: вориностат и ромидепсин для Т-клеточной лимфомы кожи (CTLC), белиностат для периферической Т-клеточной лимфомы (PTLC) и панобиностат для множественной миеломы. Эти ингибиторы могут взаимодействовать с разными изоформами HDAC.

Несмотря на их клиническую эффективность, применение панингибиторов, то есть неселективных в отношении одной изоформы, ограничено их токсичностью и побочными эффектами, наблюдаемыми как в доклинических моделях, так и, что наиболее важно, в клинических испытаниях. Следовательно, существует потребность в разработке ингибиторов HDAC с лучшим фармакологическим профилем и широтой терапевтического действия (соотношением эффективность/токсичность).

Таким образом, внимание научного сообщества направлено на синтез и исследование селективных ингибиторов для отдельных изоформ HDAC со стремлением разработать молекулы с лучшими фармакологическими возможностями.

Следовательно, применение ингибиторов HDAC может представлять собой важный терапевтический или диагностический инструмент в случае патологий, обусловленных экспрессией генов, таких как воспалительные нарушения, диабет, осложнения при диабете, гомозиготная талассемия, фиброз, цирроз, острый промиелоцитарный лейкоз (APL), отторжение трансплантата органа, аутоиммунные патологии, протозойные инфекции, виды рака и т. д. Кроме того, также была отмечена корреляция изменения активности HDAC с индуцированной химиотерапией периферической невропатией (CIPN) и болезнью Шарко-Мари-Тута (СМТ), наиболее распространенной наследственной периферической невропатией. Селективные ингибиторы для семейства HDAC или для конкретной изоформы, особенно HDAC6, в частности, могут быть применимы для лечения патологий, связанных с пролиферативными нарушениями и накоплением белков, нарушениями иммунной системы и неврологическими и нейродегенеративными заболеваниями, такими как инсульт, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Альцгеймера, CIPN и СМТ.

В особенности для HDAC6 были идентифицированы разные субстраты, такие как α -тубулин, Hsp90 (белок теплового шока 90), кортактин, β -катенин. Модуляция ацетилирования таких белков с помощью HDAC6 коррелирует с несколькими важными процессами, такими как иммунный ответ (Kozikowski, *J. Med. Chem.* (2012), 55, 639–651; *Mol. Cell. Biol.* (2011), 31(10), 2066–2078), регуляция динамического поведения микротрубочек, в том числе миграции клеток, межклеточного взаимодействия (Aldana-Masangkay et al., *J. Biomed. Biotechnol.* (2011), 2011, 875824), аксонального транспорта и восстановления аксонов (Rossaert и Van Den Bosch, *Brain Research*, 2020, 1733, 146692).

Кроме того, HDAC6 вовлечен в процесс катаболизма разрушенных белков посредством комплекса, известного как агресома: HDAC6 способен связываться с полиубиквитинированными белками и динеином, таким образом, активируя тип доставки денатурированных белков вдоль микротрубочек в агресому (Kawaguchi et al., *Cell* (2003) 115 (6), 727–738).

Изменения этой HDAC6 цитопротекторной активности коррелирует с разными нейродегенеративными патологиями, такими как болезнь Паркинсона (Outerio et al., *Science* (2007), 317 (5837), 516–519) и болезнь Хантингтона (Dompiere et al., *J. Neurosci.* (2007), 27(13), 3571–3583), где накопление разрушенных белков является общим патологическим признаком.

Участие HDAC6 в динамическом поведении микротрубочек и в устранении неверно свернувшихся белков коррелирует с недостаточностью аксонального транспорта, обычно наблюдаемым при периферической невропатии как генетического происхождения, так и индуцированной химиотерапией. (Krukowski et al., *Pain*, 2017, 158(6), 1126–1137)

Более того, HDAC6 участвует в регуляции многих онкологических белков, особенно при гематологических опухолях, таких как разные типы лейкоза (Fiskus et al., *Blood* (2008), 112(7), 2896–2905) и множественная миелома (Hideshima et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2005), 102(24), 8567–8572). Регуляция ацетилирования α -тубулина с помощью HDAC6 может иметь отношение к началу метастазирования, где подвижность клеток играет важную роль (Sakamoto et al., *J. Biomed. Biotechnol.* (2011), 2011, 875824).

В последнее десятилетие были синтезированы и изучены несколько селективных ингибиторов HDAC6. Некоторые из них все еще находятся на стадии активной доклинической разработки, а два из них, а именно риколинонат и цитаринонат, в настоящее время находятся на стадии клинического исследования.

Большинство селективных ингибиторов HDAC6 относятся к классу веществ на основе гидроксамата. Гидроксаматная группа обладает важной функцией связывания иона Zn^{++} в активном сайте фермента. Тем не менее с данным фрагментом связан некоторый уровень токсичности и генотоксичности, вероятно, из-за его способности неспецифически связывать металлы и его склонности к высвобождению гидроксилamina (Kozikowski, *ChemMedChem*. 2016 January; 11(1): 15–21).

Соответственно, открытие новых классов селективных ингибиторов HDAC6 может быть полезным для лечения всех указанных выше нарушений и заболеваний, особенно если лечение является систематическим.

Сущность изобретения

В некоторых международных заявках (WO2020158762, WO2019027054, WO2017018803, WO2017065473 и WO2017023133) раскрыт 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол в качестве по сути селективной в отношении HDAC6 цинк-связывающей группы (ZBG). Неожиданно было установлено, что замена гидроксамоного фрагмента на дифторметилоксадиазольный фрагмент в классе ингибиторов, описанных в WO2018189340, не является достаточной для надлежащего ингибирования HDAC6.

В WO2020212479 раскрыты соединения на основе оксадиазола, подходящие в качестве ингибиторов HDAC6. Также раскрыты способы их получения и варианты их применения в медицине в лечении связанных с HDAC6 заболеваний или нарушений.

Авторы настоящего изобретения синтезировали большое количество соединений с целью идентифицировать предпочтительные пентагетероциклические остовы и предпочтительную комбинацию замещений, которые гарантируют эффективность в отношении HDAC6 наряду с селективностью относительно других изоформ и метаболической стабильностью.

Собственно, по сравнению с гидроксаматными аналогами, некоторые подклассы, такие как 1,2,4-триазолы и 1,5-дизамещенные тетразолы, требуют очень тщательного изучения для достижения требуемой эффективности.

В данном изобретении раскрыт новый класс соединений на основе оксадиазола, который представляет собой метаболически устойчивые, эффективные и селективные ингибиторы HDAC6 не на основе гидроксамата, которые содержат пентагетероциклический остов.

Определения

Если не указано иное, предусмотрено, что все термины из области техники, условные сокращения и другая научная терминология, используемые в данном документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в области, к которой относится данное изобретение. В некоторых случаях для ясности и/или для сведений справочного характера в данном документе определены термины с обычно понимаемыми значениями; таким образом, в случае включения таких определений в данный документ не должно рассматриваться как представляющее существенное отличие от того, что обычно понимается в данной области.

Термин «галоген» в данном документе относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Термин «C₁-C₄алкил» в данном документе относится к разветвленному или линейному углеводороду, содержащему 1–4 атома углерода. Примеры C₁-C₄алкильных групп включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил; предпочтительно метил, этил, *n*-пропил, изопропил.

Термин «арил» в данном документе относится к моно- и поликарбоциклическим ароматическим кольцевым системам (i), где отдельные карбоциклические кольца в поликарбоциклических кольцевых системах могут быть конденсированы или соединены друг с другом одинарной связью. Подходящие арильные группы включают без ограничения фенил, нафтил и бифенил.

Термин «арилокси» в данном документе относится к O-арильной группе, где «арил» является таким, как определено выше.

Термин «алкокси» в данном документе относится к O-алкильной группе, где «алкил» является таким, как определено выше.

Термин «тиоалкокси» в данном документе относится к S-алкильной группе, где «алкил» является таким, как определено выше. Предпочтительная тиоалкоксигруппа представляет собой тиоэтокси (-SEt) или тиометокси (-SMe), а еще более предпочтительно она представляет собой тиометокси. В другом варианте осуществления тиоалкоксигруппа относится к алкильной группе, где один из неконцевых углеводородных звеньев алкильной цепи заменен на атом серы. Термин «галогенированный» в данном документе относится к замещению галогеном, другими словами, любая из приведенных выше алкильной, алкокси-, тиоалкоксигрупп может быть полностью или частично замещена атомами галогена. Предпочтительно атом галогена представляет собой F или Cl, а более предпочтительно он представляет собой F. Предпочтительным конкретным галогенированным заместителем является трифторметильная (-CF₃) группа.

Термин «циклоалкил» в данном документе относится к насыщенному или ненасыщенному углеводородному кольцу, предпочтительно содержащему 4–10 атомов углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин «арилалкил» в данном документе относится к арильному радикалу, определенному в данном документе, присоединенному к алкильному радикалу, определенному в данном документе. Примером арилалкила является бензил.

Термин «гетероцикл» в данном документе относится к 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членному моноциклическому кольцу, которое является насыщенным или ненасыщенным и состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, выбранных из N, O и S, и при этом гетероатомы, представляющие собой атом азота и серы, могут необязательно быть окисленными, а гетероатом, представляющий собой атом азота, может быть необязательно кватернизированным. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к любому гетероатому или атому углерода при условии, что присоединение приводит к созданию стабильной структуры. Термин также включает любую бициклическую систему, где любое из приведенных выше гетероциклических колец конденсировано с арилом или другим гетероциклом. Если гетероциклическое

кольцо представляет собой ароматическое гетероциклическое кольцо, то оно может быть определено как «гетероароматическое кольцо».

Термин «ненасыщенное кольцо» в данном документе относится к частично или полностью ненасыщенному кольцу. Например, ненасыщенное моноциклическое С₆-кольцо относится к циклогексену, циклогексадиену и бензолу.

Термин «замещенный» в данном документе относится к моно- или полизамещению определенным (или неопределенным) заместителем при условии, что данные одно или несколько замещений допустимы с химической точки зрения.

Термин «физиологически приемлемое вспомогательное вещество» в данном документе относится к веществу, которое само по себе не обладает каким-либо фармакологическим эффектом и которое не вызывает нежелательных реакций при введении млекопитающему, предпочтительно человеку. Физиологически приемлемые вспомогательные вещества широко известны в уровне техники и раскрыты, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, шестое издание, 2009, включенной в данный документ посредством ссылки.

Термин «их фармацевтически приемлемые соли или производные» в данном документе относится к тем солям или производным, которые обладают биологической эффективностью и свойствами соединения, из которого получали соль или производное, и которые не вызывают нежелательные реакции при введении млекопитающему, предпочтительно человеку. Фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой неорганические или органические соли; примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения карбонат, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидросульфат, цитрат, малеат, фумарат, трифторацетат, 2-нафталинсульфонат и пара-толуолсульфонат. Дополнительную информацию касательно фармацевтически приемлемых солей можно найти в Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127–133, 2008, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые производные включают сложные эфиры, эфиры и N-оксиды.

Термины «предусматривающий», «имеющий», «включающий» и «содержащий» следует понимать как открытые термины (означающие «включающий без

ограничения») и также следует рассматривать как основу для терминов, таких как «по сути состоит из», «по сути состоящий из», «состоит из» или «состоящий из».

Термины «по сути состоит из», «по сути состоящий из» следует понимать как полузакрытые термины, означающие, что не включается ни один другой ингредиент, влияющий на новые характеристики настоящего изобретения (следовательно, необязательные вспомогательные вещества могут быть включены).

Термины «состоит из», «состоящий из» следует понимать как закрытые термины.

Термин «изомеры» относится к стереоизомерам (или пространственным изомерам), т. е. диастереоизомерам и энантиомерам.

Термин «пролекарства» относится к фармакологически неактивным производным, которые *in vivo* могут подвергаться метаболическому преобразованию с обеспечением активного соединения, включенного в общую формулу данного изобретения. Многие разные пролекарства известны из уровня техники (Prodrug approach: an effective solution to overcome side-effects, Patil S.J., Shirote P.J., International Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences, 2011,1–13; Carbamate Prodrug Concept for Hydroxamate HDAC Inhibitors, Jung, Manfred et al., ChemMedChem, 2011, 1193–1198).

Описание изобретения

Авторы настоящего изобретения с помощью экспериментов установили, что данный новый класс соединений, характеризующийся наличием 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола и пентагетероциклического центрального ядра, которое включает 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 2,5-дизамещенный тетразол, 1,5-дизамещенный тетразол, имидазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,4-дизамещенный пиразол, изоксазол, проявляет высокую и селективную ингибирующую активность в отношении фермента HDAC6. Пентагетероциклическое центральное ядро исключает 1,3-дизамещенный пиразол и, что касается 1,2,3-триазола с арил-CHF₂-оксадиазольным заместителем при атоме углерода и заместителем –LR² при атоме азота (со ссылкой на формулу I В представляет собой С, и М представляет собой N) требуется очень тщательное исследование для достижения надлежащей эффективности.

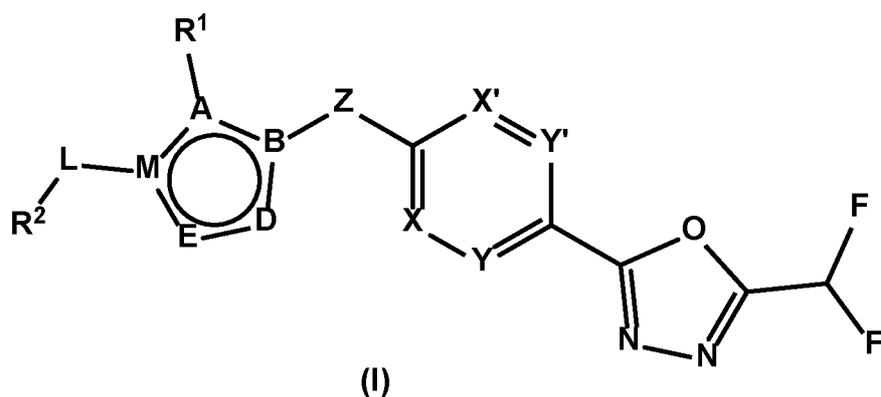
В связи с этим только соединения с Н-донорной группой в заместителе R² продемонстрировали IC₅₀ для HDAC6 ниже чем 700 нМ.

Среди приведенных выше остовов 1,2,3-триазолы и 2,5-дизамещенные тетразолы демонстрируют надлежащую эффективность независимо от природы X, X', Y и Y' формулы (I), при этом 1,2,4-триазолы и 1,5-дизамещенные тетразолы обеспечивают достижение высокой степени ингибирования при условии, что структура Маркуша формулы (I) ограничена следующим образом:

- Y и Y' должны представлять собой CH, X и X' независимо должны представлять собой CF или CH, Z должен представлять собой -S-, и R1 должен представлять собой -CH₃ в случае 1,2,4-триазольного остова,
- Y и Y' должны представлять собой CH, X и X' независимо могут представлять собой CH или N, но не CF, в случае 1,5-дизамещенного тетразольного остова.

Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали очень низкую цитотоксичность, что определяет их как подходящие для систематического применения.

В соответствии с первым аспектом настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, изомерам и пролекарствам на их основе,



где

X и X' независимо выбраны из CH, N, CF или CCl;

Y и Y' независимо выбраны из CH, N или CF;

A представляет собой C, N, O, S;

B представляет собой C, N;

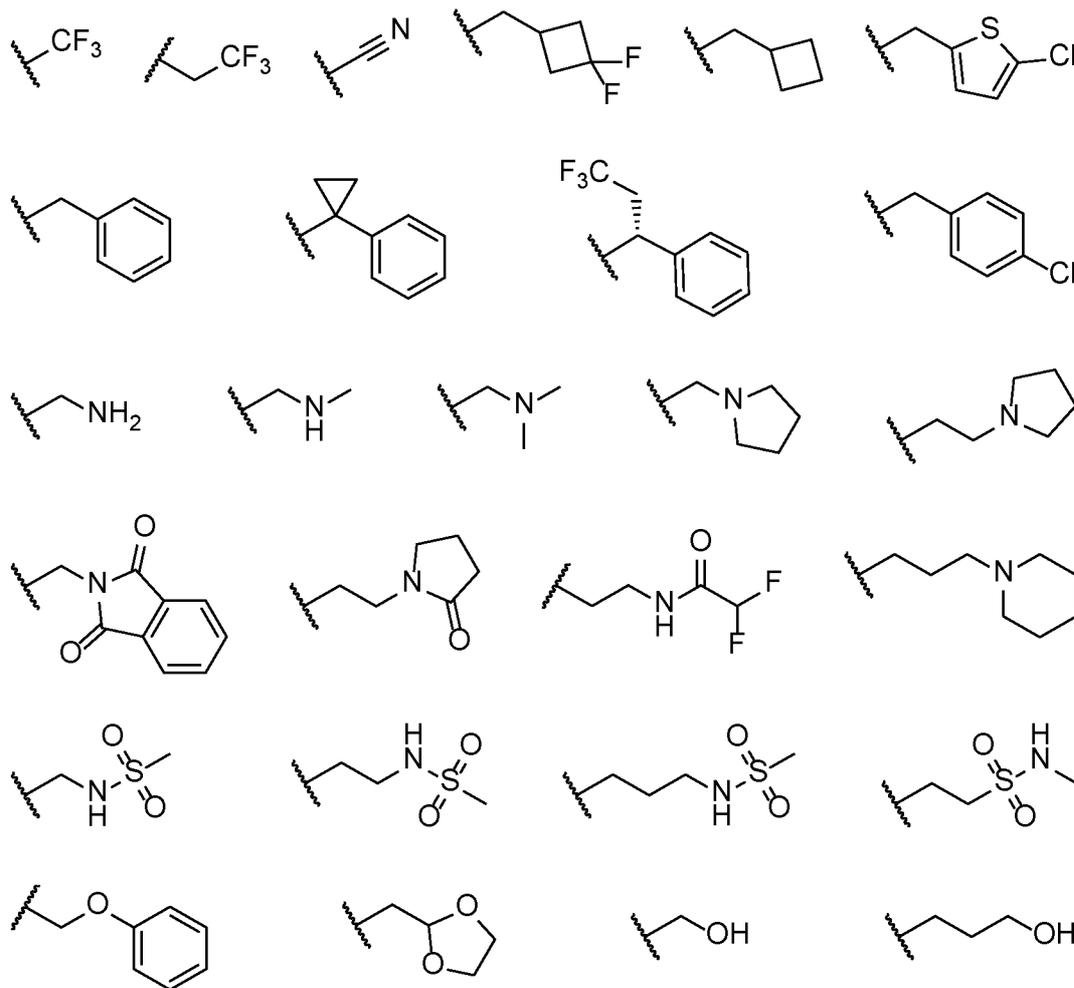
D представляет собой C, N, O;

E представляет собой C, N, O;

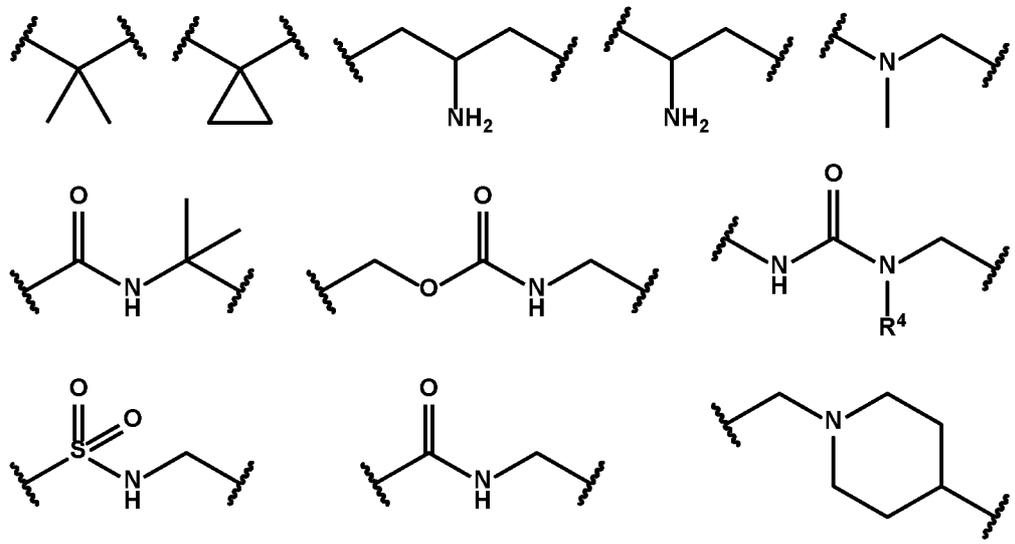
M представляет собой C, N;

Z представляет собой $-CD_2-$, $-CF_2-$, $-CHR^3-$, $-NH-$, $-S-$;

R^3 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или может быть выбран среди следующих подструктур:



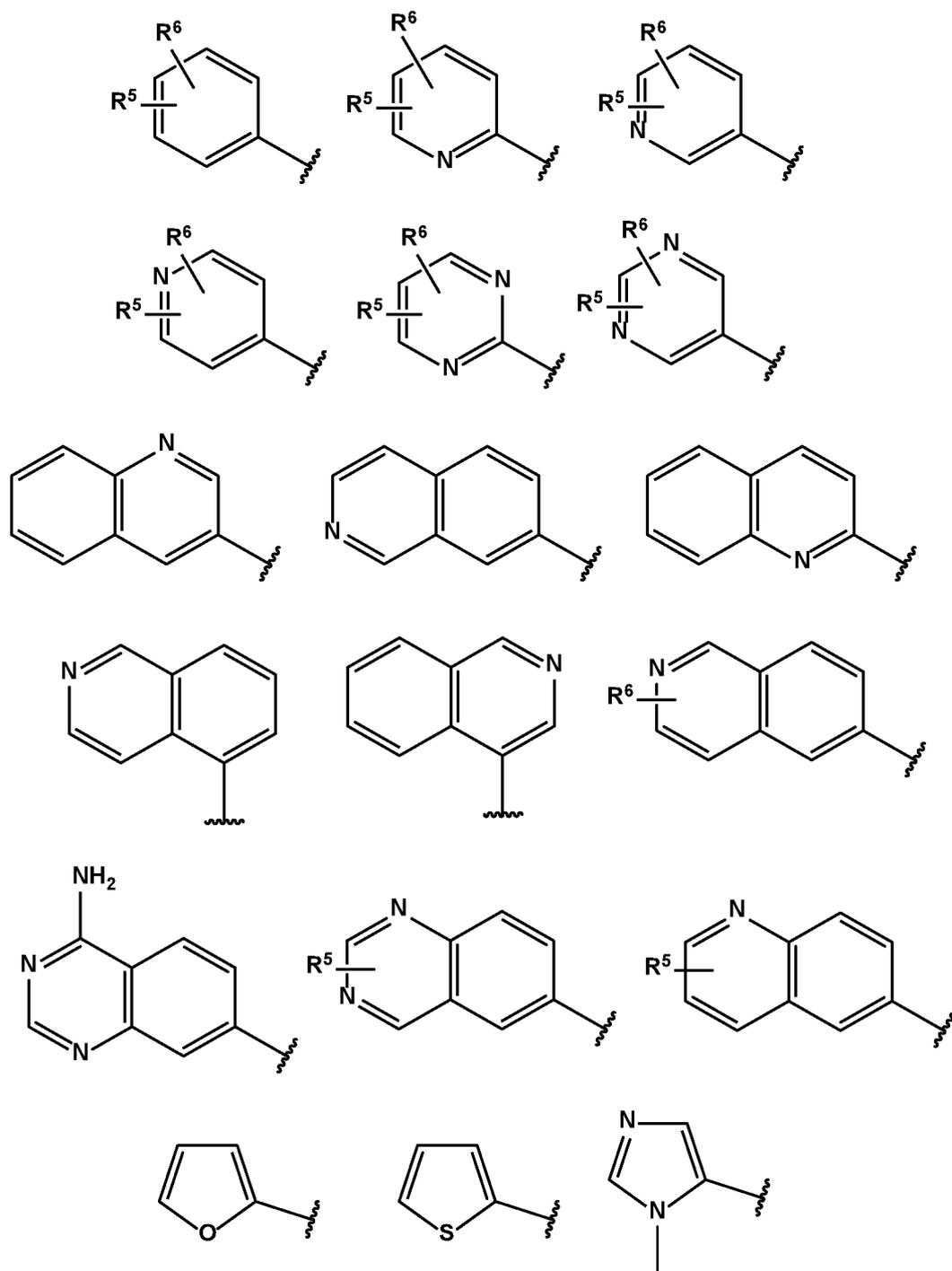
L отсутствует, представляет собой C₁-C₄алкил, -CHPh-, -CH₂NHCH₂- или может быть выбран среди следующих подструктур:

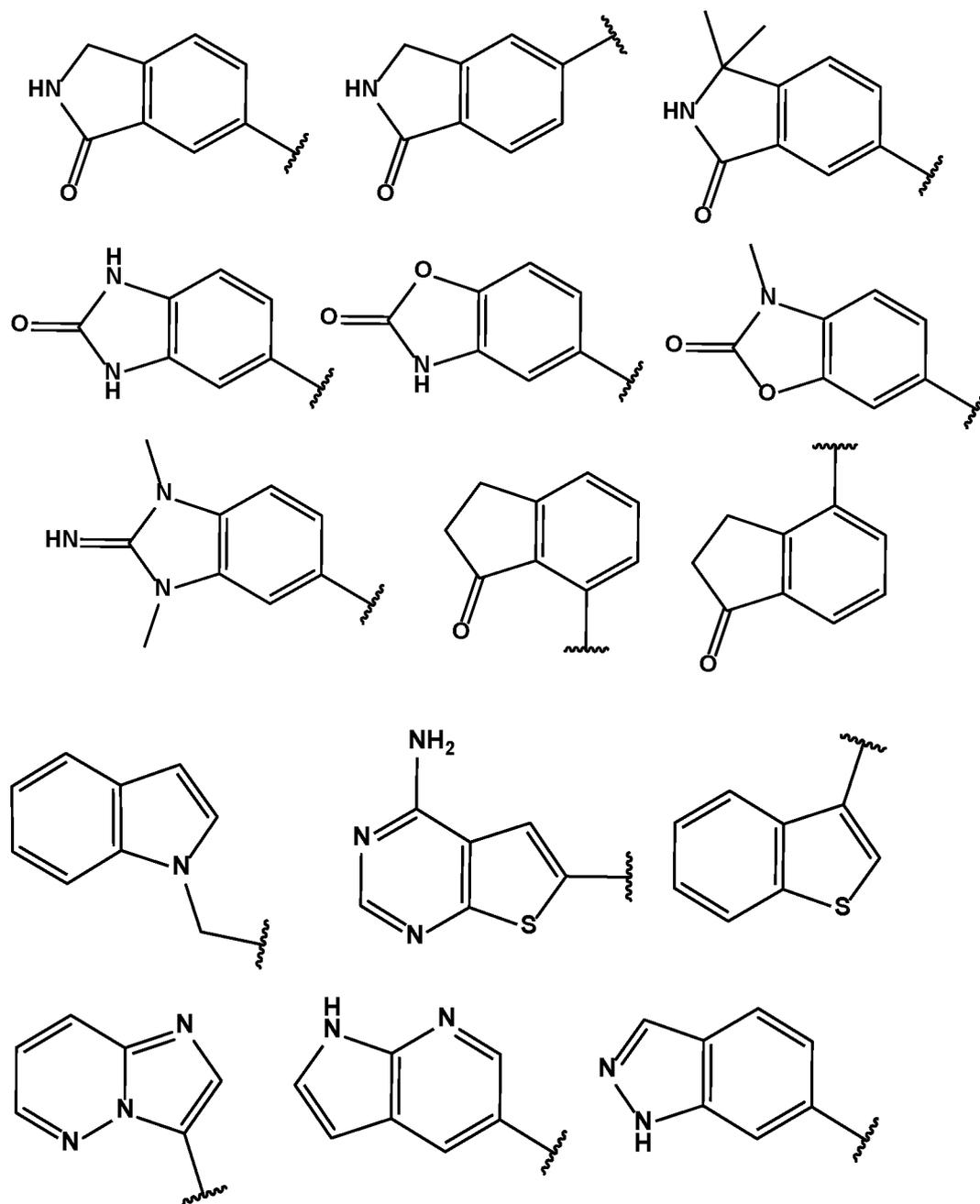


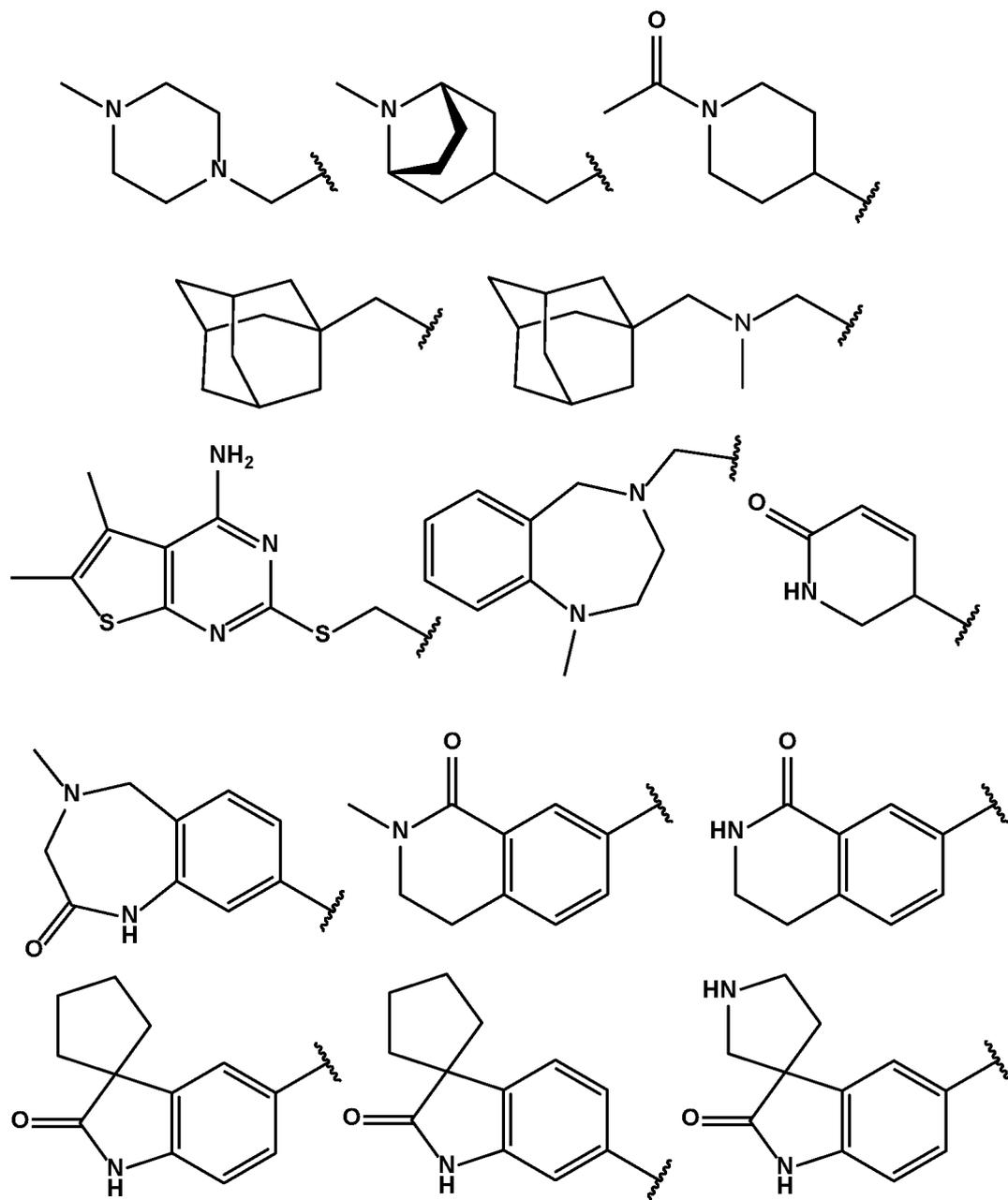
R⁴ представляет собой H, C₁-C₄алкил;

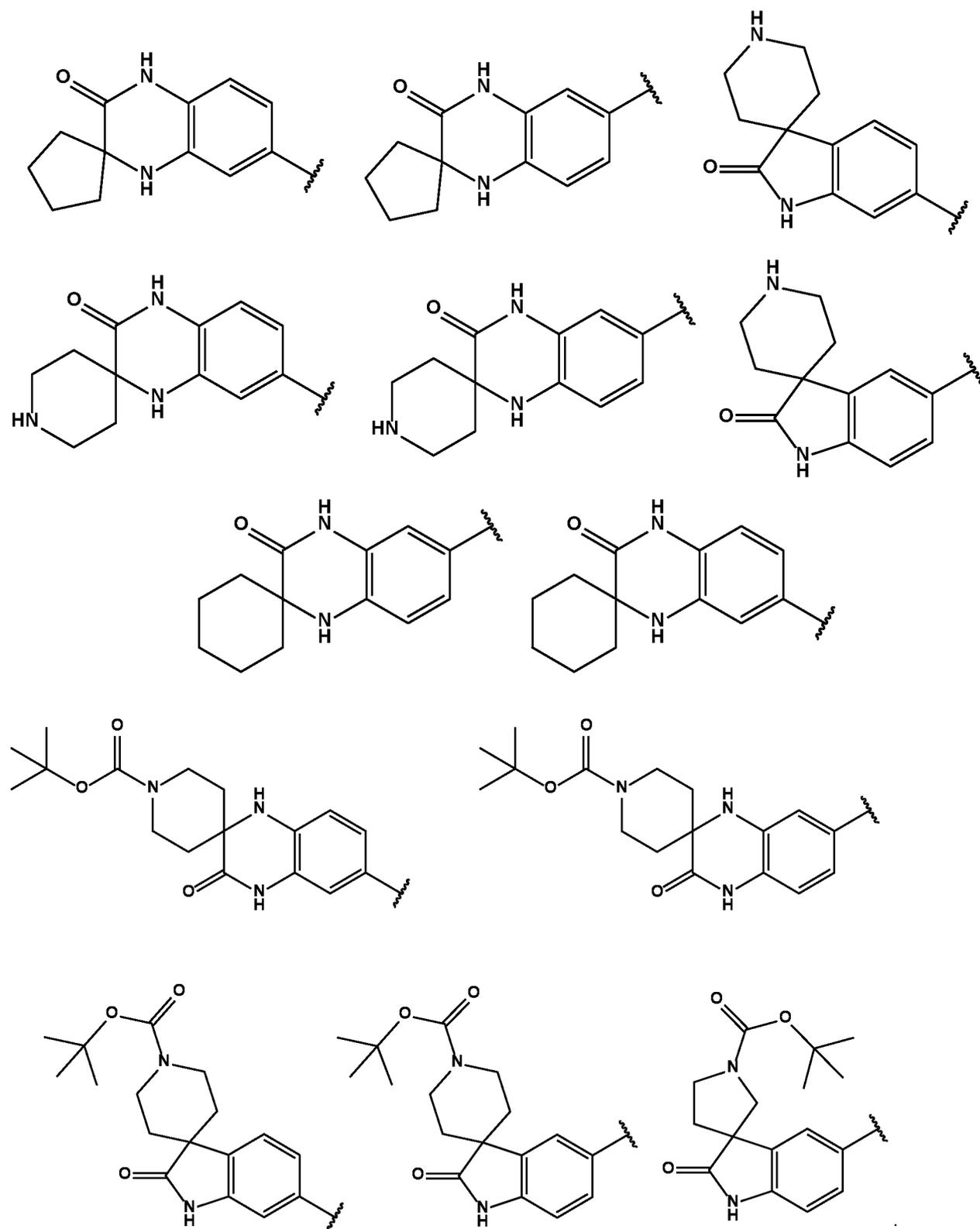
R¹ отсутствует, представляет собой -H, C₁-C₄алкил, -LR². Если R¹ представляет собой -LR², замещение при M отсутствует;

R² выбран из группы, состоящей из

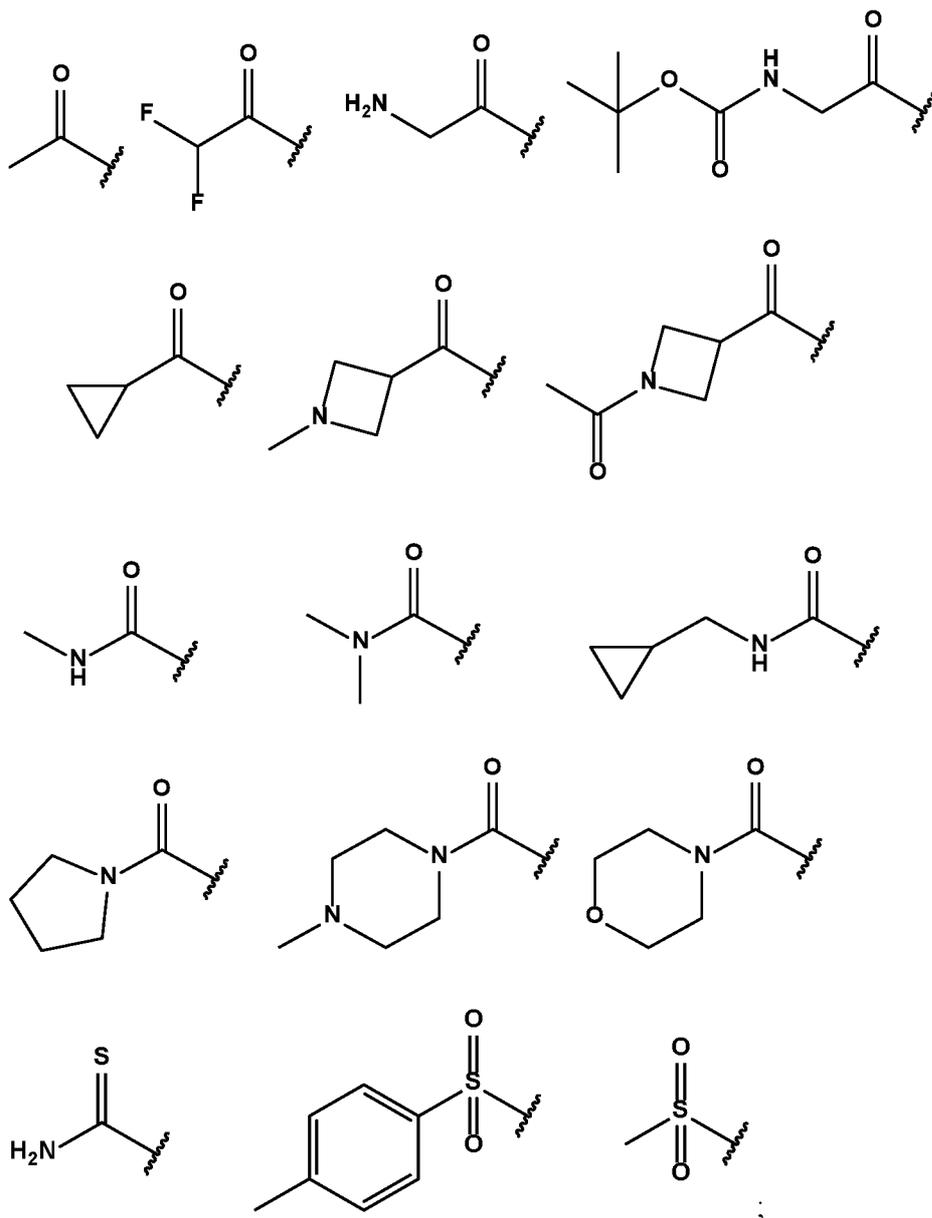




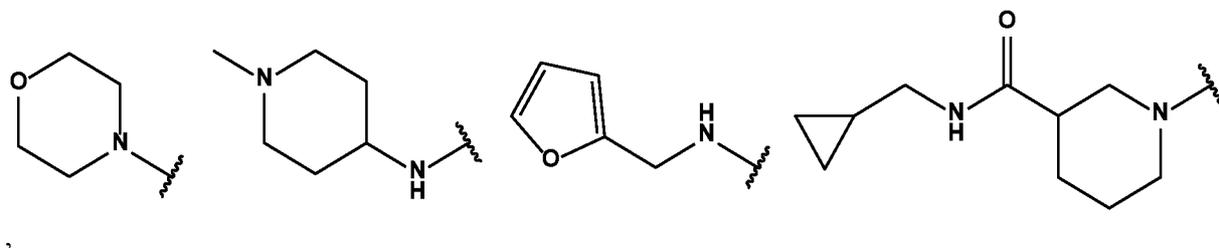




R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей -H, -D, -OH, -O-C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, -галоген, -CF₃, -NR'R'', -NHR⁷, -COOH, -COR⁸, -NO₂, -CN, -Ph, -SO₂NMe₂, -CH₂NH₂, или могут быть выбраны среди следующих подструктур:



R^8 представляет собой $-NR'R''$, C_1 - C_4 алкил или может быть выбран среди следующих подструктур:



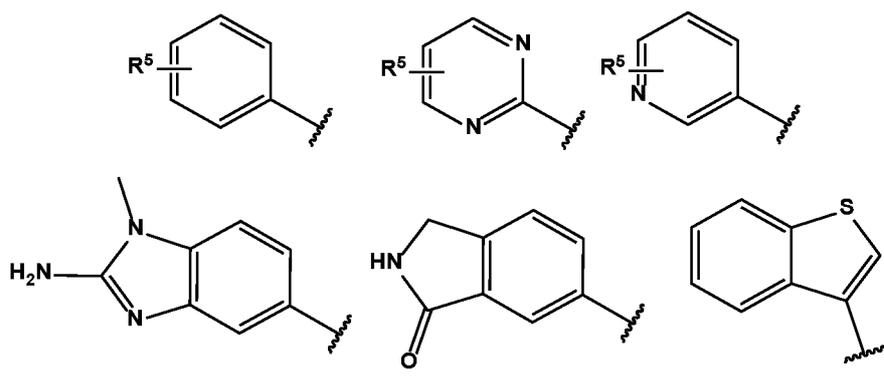
где R' и R'' независимо представляют собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил;

при условии, что

- если A, D и E представляют собой N, B и M представляют собой C (т. е. если центральный гетероцикл представляет собой 1,2,4-триазол), то Y и Y' представляют собой CH; X и X' независимо выбраны из CH или CF; Z представляет собой -S-; R₁ представляет собой Me;

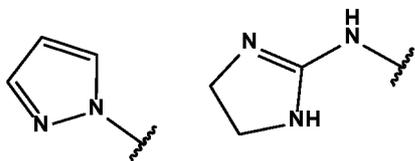
- если A представляет собой C, и B, D, E и M представляют собой N (т. е. если центральный гетероцикл представляет собой 1,5-дизамещенный тетразол), то Y и Y' представляют собой CH; X и X' независимо выбраны из CH или N; R₁ представляет собой -LR₂.

Предпочтительно если A, D и E представляют собой N, B и M представляют собой C, и если A представляет собой C, и B, D, E и M представляют собой N (т. е. если центральный гетероцикл представляет собой 1,2,4-триазол или 1,5-дизамещенный тетразол), то R² выбран из следующих подструктур:



где

R⁵ представляет собой -NH₂ или выбран среди следующих подструктур:



Следующие соединения формулы (I) являются предпочтительными:

– 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 1);

- *N*-(5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 2);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 3);
- 6-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 4);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 5);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 6);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (соед. 7);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 8);
- 2-(6-((4-(2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 9);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-амин (соед. 10);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 11);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-имидазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 12);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-пирозол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 13);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 14);

- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 15);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 16);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 17);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 18);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (соед. 19);
- *N*-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 20);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 21);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 22);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 23),
- *N*-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 24);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 25);
- 5'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он (соед. 26);
- 7'-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 27);

- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (соед. 28);
- 3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 29);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 30);
- 3-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)-1,1-диметилмочевина (соед. 31);
- (*R*)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 32);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)метанамин (соед. 33);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-метилхинолин-2-амин (соед. 34);
- 2-амино-4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенол (соед. 35);
- 7'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 36);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамид (соед. 37);
- 5-(3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-амин (соед. 38);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 39);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 40);

- 6'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 41);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 42);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)метанамин (соед. 43);
- (4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)метанамин (соед. 44);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 45);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (соед. 46);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 47);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 48);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он (соед. 49);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 50);
- N-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (соед. 51);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 52);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-метоксипиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 53);

- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 54);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 55);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенол (соед. 56);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 57);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 58);
- 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 59);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 60);
- 5'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он (соед. 61);
- N-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)метансульфонамид (соед. 62);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (соед. 63);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 64);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метилпиридин-3-амин (соед. 65);
- N-(3-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 66);

- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 67);
- *N*-(5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид (соед. 68);
- (3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 69);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамид (соед. 70);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 71);
- 2-амино-5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 72);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-амин (соед. 73);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 74);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 75);
- 2-амино-5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)никотинамид (соед. 76);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 77);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 78);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиримидин-2-амин (соед. 79);

- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (соед. 80);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N,N-диметилбензамид (соед. 81);
- 2-(4-((5-(5-бромпиридин-3-ил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 82);
- 7-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он (соед. 83);
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин (соед. 84);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(тиофен-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 85);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 86);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 87);
- N-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид (соед. 88);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 89);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-амин (соед. 90);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N-этилбензамид (соед. 91);
- 1-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-3,3-диметилазетидин-2-он (соед. 92);

- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 93);
- 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этан-1-ол (соед. 94);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 95);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-(фуран-2-илметил)бензамид (соед. 96);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 97);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 98);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-этилпиридин-2-амин (соед. 99);
- (4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)метанамин (соед. 100);
- (5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамин (соед. 101);
- *N*-(5-(5-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид (соед. 102);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 103);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 104);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 105);

- (*R*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 106);
- 6-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 107);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 108);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1-он (соед. 109);
- 7'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 110);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 111);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 112);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(хинолин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 113);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-этиланилин (соед. 114);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 115);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамид (соед. 116);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 117);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-4-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 118);

- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 119);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 120);
- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (соед. 121);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(тиофен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 122);
- 6'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он (соед. 123);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 124);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 125);
- *N*-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид (соед. 126);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-7-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 127);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3,4-диметоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 128);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)анилин (соед. 129);
- 4-(5-(3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-ил)морфолин (соед. 130);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-метоксипиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 131);

- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 132);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метилпиридин-3-ил)ацетамид (соед. 133);
- 5-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 134);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 135);
- 2-(4-((4-(2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 136);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 137);
- 5-(((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамид (соед. 138);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамид (соед. 139);
- 1-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)этан-1-он (соед. 140);
- 5-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 141);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-метилхинолин-2-амин (соед. 142);
- (*R*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 143);
- 2-амино-*N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамид (соед. 144);

- *N*-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 145);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (соед. 146);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 147);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 148);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 149);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-нитрофенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 150);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 151);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (соед. 152);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-5-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 153);
- 5-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамид (соед. 154);
- (5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамин (соед. 155);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)бензамид (соед. 156);
- 7'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 157);

- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,3,3-трифторпропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 158);
- (*R*)-2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 159);
- 2-амино-4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенилморфолин-4-карбоксилат (соед. 160);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (соед. 161);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имин (соед. 162);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-4-фтор-*N,N*-диметилбензолсульфонамид (соед. 163);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*1-метилбензол-1,2-диамин (соед. 164);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 165);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 166);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 167);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (соед. 168);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(4-((4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3,5-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 169);
- 1-(5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-3-метилмочевина (соед. 170);

- (S)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 171);
- *трет*-бутил-(2-((3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (соед. 172);
- 7-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (соед. 173);
- 4-(6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)морфолин (соед. 174);
- 1-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)тиомочевина (соед. 175);
- N-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(метиламино)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 176);
- *трет*-бутил-5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (соед. 177);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (соед. 178);
- N-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)-N-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамин (соед. 179);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этиланилин (соед. 180);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-фторфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 181);
- (S)-2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 182);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-N-(фуран-2-илметил)ацетамид (соед. 183);

- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 184);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 185);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 186);
- 2-(дифторметил)-5-(2-((5-(тиофен-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 187);
- 2-(4-((5-(3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 188);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 189);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-(пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 190);
- (4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)метанамин (соед. 191);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (соед. 192);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 193);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 194);
- 6'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 195);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)фенилморфолин-4-карбоксилат (соед. 196);

- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)анилин (соед. 197);
- 5-(1-((6-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 198);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 199);
- 5-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-амин (соед. 200);
- *N*-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамин (соед. 201);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)изоксазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 202);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (соед. 203);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-метоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 204);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 205);
- *N*-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-2,2-дифтор-*N*-метилацетамид (соед. 206);
- 2-(4-((5-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 207);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (соед. 208);
- 6'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 209);

- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (соед. 210);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 211);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 212);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 213);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(4-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 214);
- *N*-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамин (соед. 215);
- *трет*-бутил-5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (соед. 216);
- 2-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (соед. 217);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амин (соед. 218);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 219);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(фуран-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 220);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-фенилэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 221);
- 2-(4-((4-(1H-индазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 222);

- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)бензамид (соед. 223);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 224);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (соед. 225);
- 3-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (соед. 226);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 227);
- N-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 228);
- 7-(2-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (соед. 229);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанон (соед. 230);
- 5-(1-(2-(4-хлорфенил)-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 231);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (соед. 232);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 233);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 234);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 235);

- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-феноксипропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 236);
- 8-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (соед. 237);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 238);
- N-(циклопропилметил)-1-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоил)пиперидин-3-карбоксамид (соед. 239);
- *трет*-бутил-3-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилат (соед. 240);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 241);
- 5-(1-(2-циклобутил-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 242);
- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 243);
- N-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 244);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он (соед. 245);
- 2-(4-((5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 246);
- 5-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 247);

- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 248);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N,N*-диметилбензо[*d*]оксазол-2-амин (соед. 249);
- (*S*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 250);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(пиридин-2-илметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 251);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-2-амин (соед. 252);
- 4-(5-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-ил)морфолин (соед. 253);
- *N*-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамин (соед. 254);
- (*S*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 255);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(1-фенилциклопропил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 256);
- 1-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (соед. 257);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(фенилтио)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 258);
- *N*-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-2,2-дифтор-*N*-метилацетамид (соед. 259);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензойная кислота (соед. 260);

- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(тиофен-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 261);
- 3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамид (соед. 262);
- 2-(4-((5-(2,4-дихлорфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 263);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 264);
- энантиомер А *трет*-бутил-5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (соед. 265);
- энантиомер В *трет*-бутил-5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (соед. 266);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 267);
- *трет*-бутил-7'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилат (соед. 268);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 269);
- *N*-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 270);
- 7'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 271);

- *трет*-бутил-2-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)фенил)-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (соед. 272);
- энантиомер А 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она, (соед. 273);
- энантиомер В 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (соед. 274);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензойная кислота (соед. 275);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((5-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 276);
- 6'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-он (соед. 277);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амин (соед. 278);
- *трет*-бутил-6'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилат (соед. 279);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 280);
- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-*N,N*-диметиланилин (соед. 281);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамин (соед. 282);
- 1-((1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-этил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)мочевина (соед. 283);

- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторфенил)тио)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 284);
- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тио)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 285);
- 5-((4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамид (соед. 286);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(пиримидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 287);
- 2-(4-((5-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 288);
- 2-(4-((5-(3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 289);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1Н-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 290);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1Н-тетразол-5-ил)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-амин (соед. 291);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-он (соед. 292);
- *N*-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропил)метансульфонамид (соед. 293);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-он (соед. 294);
- *N*-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропил)-2,2-дифторацетамид (соед. 295);
- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (соед. 296);

- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (соед. 297);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-он (соед. 298);
- 2-(дифторметил)-5-(2-((5-(тиофен-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 299);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 300);
- 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 301).

Также следующие соединения формулы (I) являются предпочтительными:

- N-[2-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-2-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этил]метансульфонамид, соед. 302;
- 5-[1-[1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-4-пиперидин-1-илбутил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 303;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 304;
- 3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]бензамид, соед. 305;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 306;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 307;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-амин, соед. 308;

- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-амин, соед. 309;
- N-[(3S)-3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-3-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]пропил]метансульфонамид, соед. 310;
- N-[(3R)-3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-3-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]пропил]метансульфонамид, соед. 311;
- 5-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-2-пирролидин-1-илэтил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 312;
- 5-[1-[(1S)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-2-пирролидин-1-илэтил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 313;
- (2R)-2-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-2-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этанол, соед. 314;
- 4-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]анилин, соед. 315;
- N-[4-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 316;
- 7-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соед. 317;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он, соед. 318;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он, соед. 319;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 320;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 321;

- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 322;
- 5-[1-[1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-3-пирролидин-1-илпропил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 323;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-3,3-диметил-1H-индол-2-он, соед. 324;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-дигидроиндол-2-он, соед. 325;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 326;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 327;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 328;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 329;
- 4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,3-оксазол-2-ил]анилин, соед. 330;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол-2-амин, соед. 331;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол-2-амин, соед. 332;
- 3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]бензамид, соед. 333;
- 3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]бензамид, соед. 334;

- 4-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-4-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]бутан-1-ол, соед. 335;
- N-[3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 336;
- N-[3-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 337;
- N-[3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 338;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 339;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 340;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 341;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 342;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 343;
- 5-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 344;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 345;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 346;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 347;

- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 348;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 349;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 350;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 351;
- N-[3-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 352;
- 2-(дифторметил)-5-[5-фтор-6-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 353;
- 2-(дифторметил)-5-[3-фтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 354;
- 2-(дифторметил)-5-[2,3-дифтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 355;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 356;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 357;
- N-[4-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 358;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 359;

- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 360;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 361;
- 5-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 362;
- N-[3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 363;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 364;
- 2-[3-хлор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 365;
- 6-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2-оксазол-3-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 366;
- 2-(дифторметил)-5-[2,5-дифтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 367;
- N-[4-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 368;
- N-[3-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 369;
- 5-[2-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 370;
- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 371;

- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 372;
- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 373;
- 5-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 374;
- 4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]анилин, соед. 375;
- 6-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 376;
- 6-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 377;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 378;
- N-[4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 379;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 381;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 382;
- N-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 383;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 384;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 385;

- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 386;
- 7-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соед. 387;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амин, соед. 388;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 389;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 390;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 391;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 392;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 393;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 394;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 395;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 396;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 397;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амин, соед. 398;

- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N,N-диметилхинолин-2-амин, соед. 399;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амин, соед. 400;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амин, соед. 401;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил} метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 402;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амин, соед. 403;
- 6-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изохинолин-3-амин, соед. 404;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил} метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соед. 405;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил} метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соед. 406;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амин, соед. 407;
- 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин, соед. 408;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-этилхинолин-2-амин, соед. 409;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-этилхинолин-2-амин, соед. 410;
- 5-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-амин, соед. 413;

- 5-[4-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-амин, соед. 414;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 415;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 416;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 417;
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин, соед. 418;
- 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин, соед. 419;
- N-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 420;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изохинолин-1-амин, соед. 422;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амин, соед. 423;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амин, соед. 424;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амин, соед. 425;
- 2-(3-хлор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 426;
- 2-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 427;

- 2-(2,5-дифтор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 428;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)хинолин-3-амин, соед. 429;
- 2-(3-хлор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 430;
- 2-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 431;
- 2-(2,5-дифтор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 432;
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин, соед. 433;
- 7-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин, соед. 434;
- 2-(дифторметил)-5-[3-фтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 435;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 436;
- 2-(дифторметил)-5-[2,3-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 437;
- 2-(дифторметил)-5-[2,5-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 438;
- 2-(дифторметил)-5-[3,5-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 439;
- 2-[3-хлор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 440;

- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 441;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 442;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 443;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 444;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 445;
- 6-[2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 446;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 447;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 448;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 449;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 450;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 451;
- 2-[2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 452;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 453;

- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 454;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 455;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 456;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 457;
- 2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амин, соед. 458;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 459;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 460;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амин, соед. 461;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амин, соед. 462;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амин, соед. 463;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амин, соед. 464;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амин, соед. 465;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 466;

- 2-[2,3-дифтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 467;
- 2-[3,5-дифтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 468;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-1,3,4-оксадиазол, соед. 469;
- 2-[2,3-дифтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 470;
- 2-[3,5-дифтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, соед. 471;
- 6-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амин, соед. 472;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амин, соед. 473;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амин, соед. 474;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амин, соед. 475;
- 6-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амин, соед. 476;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 477;
- 6-[1-[(1R)-1-[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 478;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 479;

- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 480;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 481;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 482;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 483;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 484;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 485;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 486;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 487;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 488;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 489;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 490;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 491;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 492;

- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 494;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 495;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 496;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соед. 497;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соед. 498;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соед. 499;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соед. 500;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 501;
- 7-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соед. 502;
- 7-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соед. 503;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амин, соед. 504;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 505;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 506;

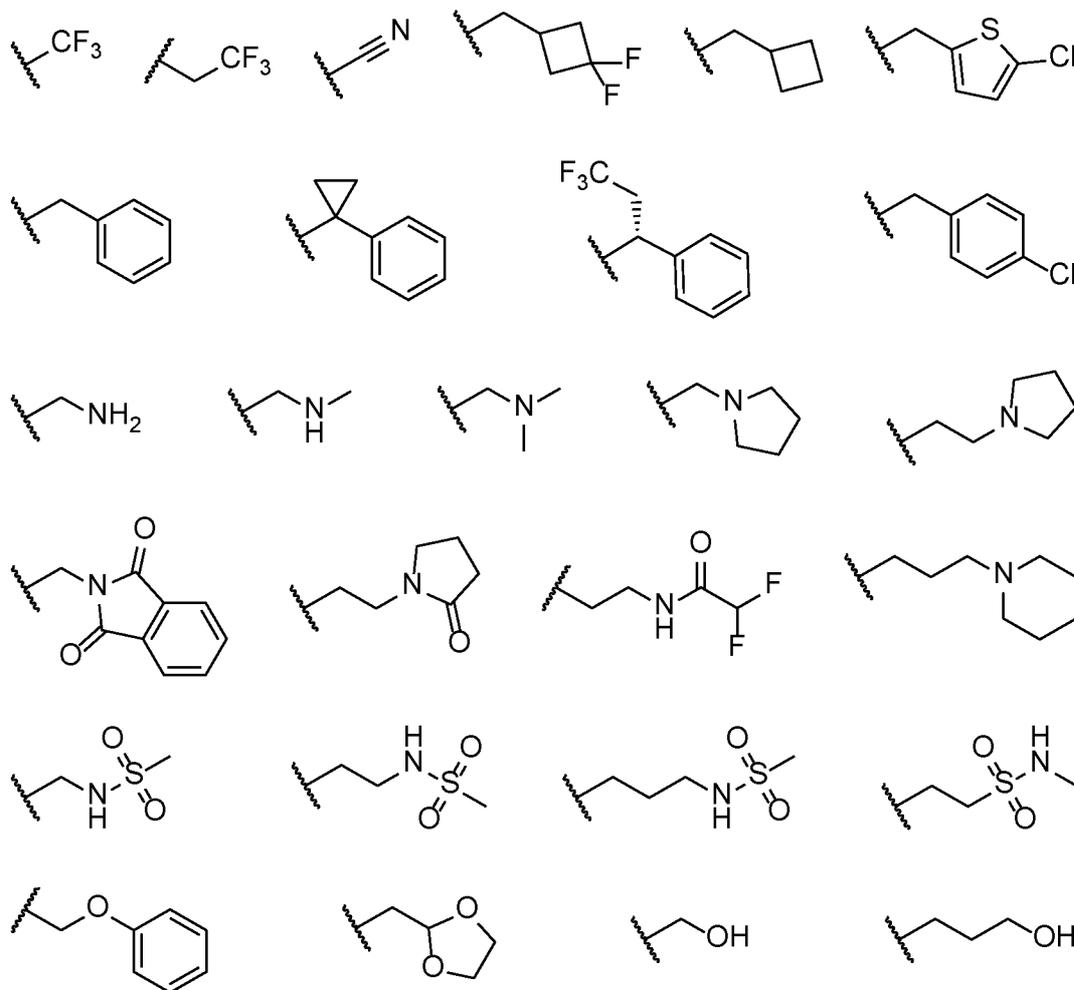
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 507;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 508;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 509;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 510;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 511;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 512;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 513;
- 6-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 514;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 515;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амин, соед. 516;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амин, соед. 517;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амин, соед. 518;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амин, соед. 519;

- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амин, соед. 520;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амин, соед. 521;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амин, соед. 522;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амин, соед. 523;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 524;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 525;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 526.

Дополнительный класс предпочтительных соединений предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на их основе, где пентагетероциклическое ядро A-B-D-E-M выбрано из группы, состоящей из 1,2,3-триазола, 2,5-дизамещенного тетразола, 1,4-дизамещенного пиразола, имидазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола. Предпочтительно пентагетероциклическое ядро A-B-D-E-M выбрано из группы, состоящей из 1,2,3-триазола, где В представляет собой С, и М представляет собой N, 2,5-дизамещенного тетразола, 1,4-дизамещенного пиразола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола. Более предпочтительно пентагетероциклическое ядро A-B-D-E-M выбрано из группы, состоящей из 1,2,3-триазола, где В представляет собой С, и М представляет собой N, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола. Другой класс предпочтительных соединений предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на их основе, где по меньшей мере один среди X, X', Y и Y' представляет собой CF, или по меньшей мере один из X и X' представляет собой CCl.

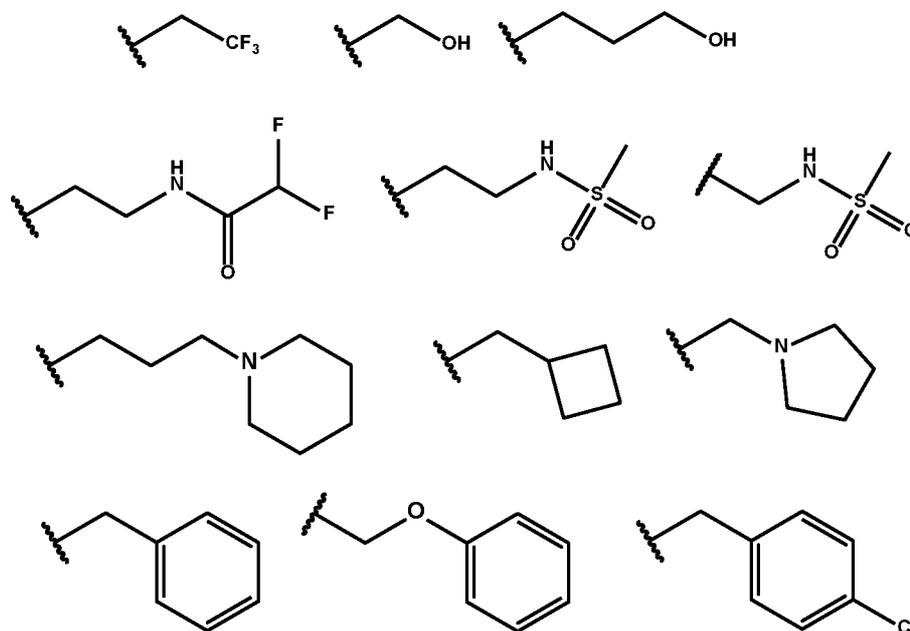
Другой класс предпочтительных соединений предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на их основе, где Z представляет собой $-CD_2-$, $-CF_2-$, $-CHR^3-$, $-NH-$, $-S-$;

где R^3 выбран среди следующих подструктур:



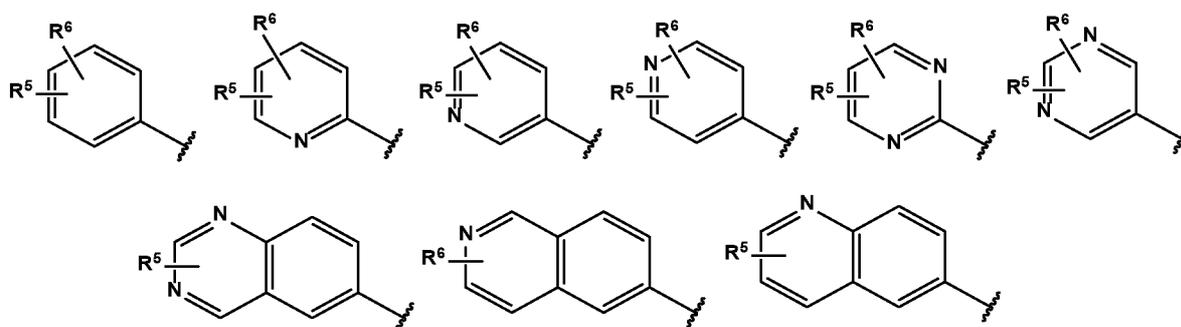
Более предпочтительно Z представляет собой $-CD_2-$, $-CF_2-$, $-CHR^3-$, $-S-$;

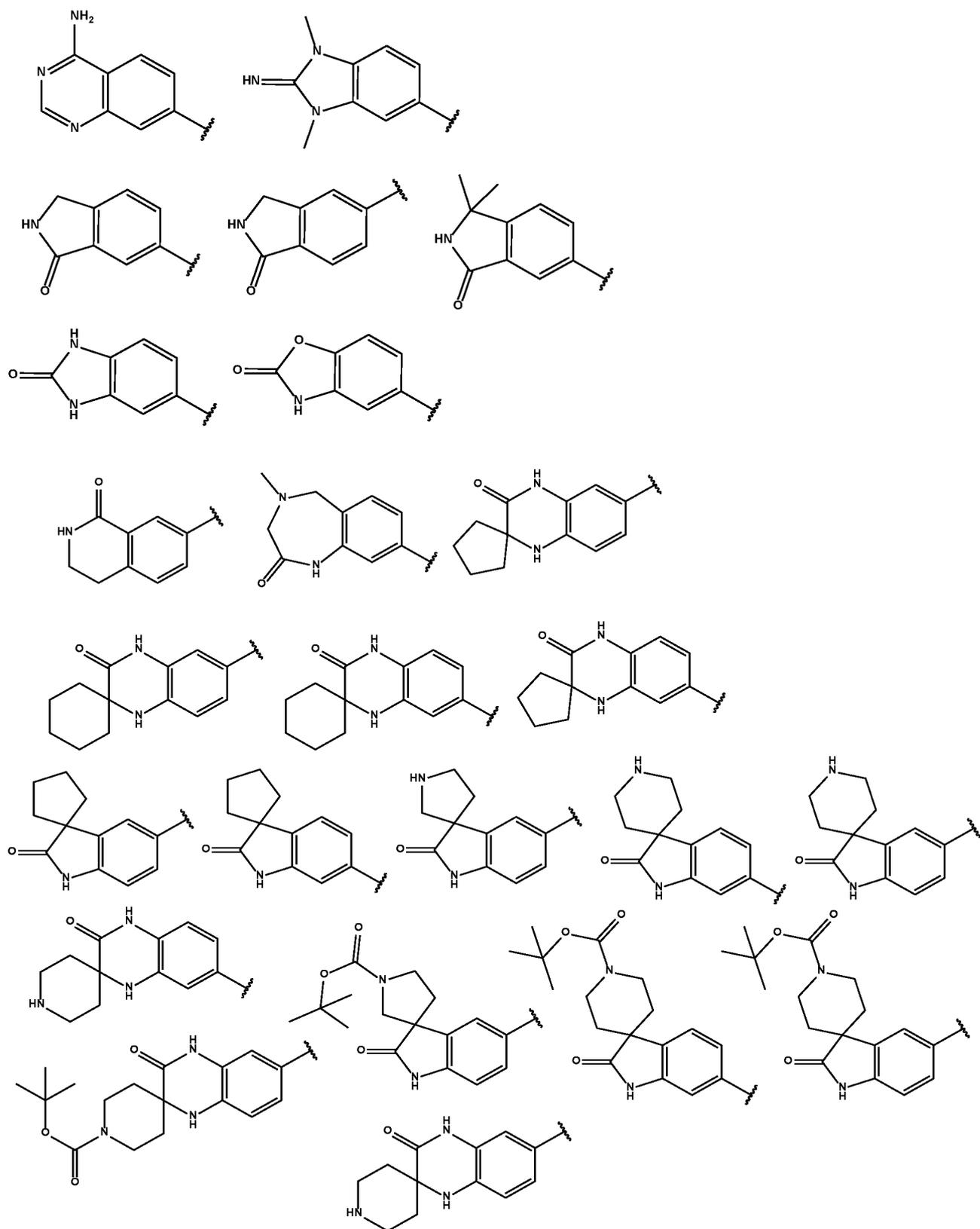
где R³ выбран среди следующих подструктур:

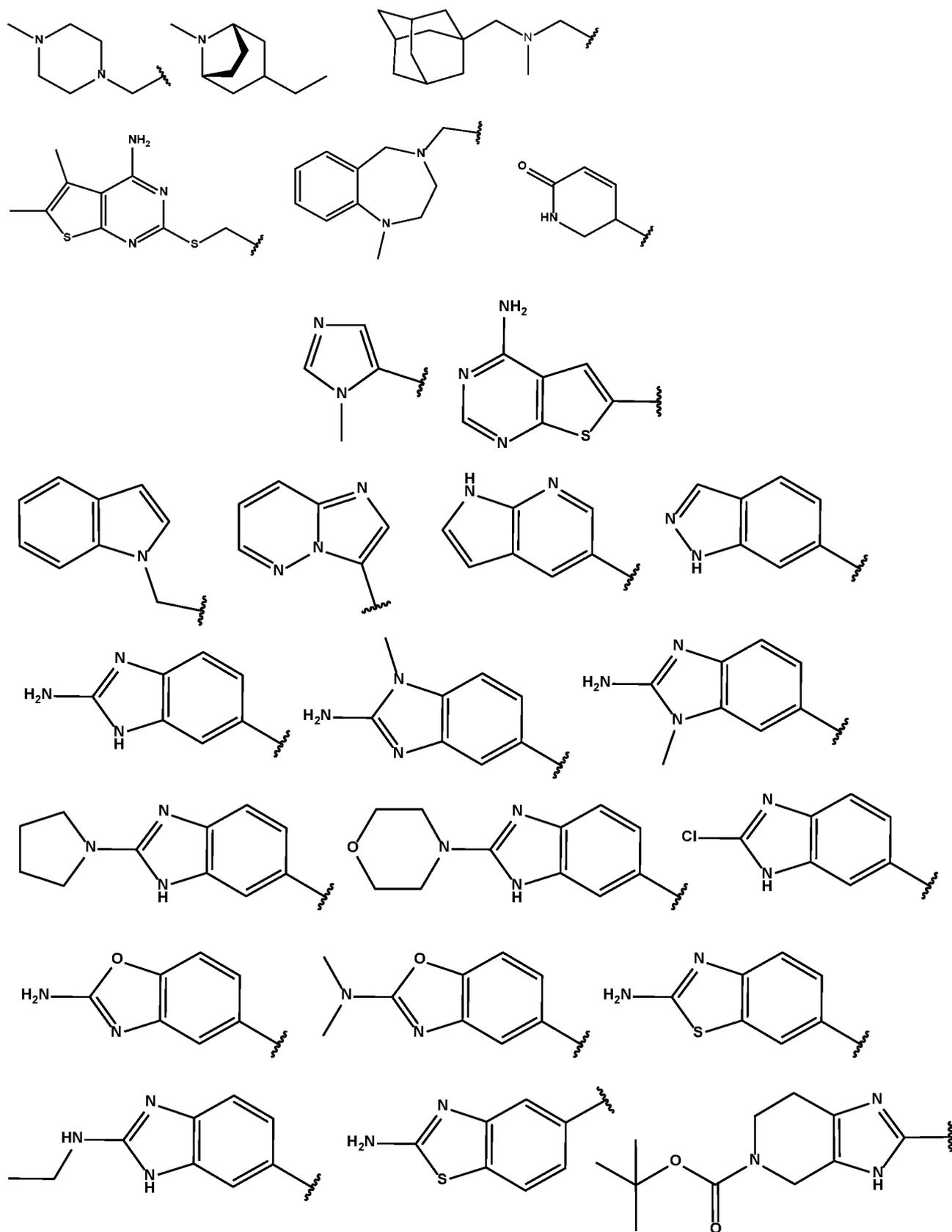


Другой класс предпочтительных соединений предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на их основе, где

R² выбран из группы, состоящей из

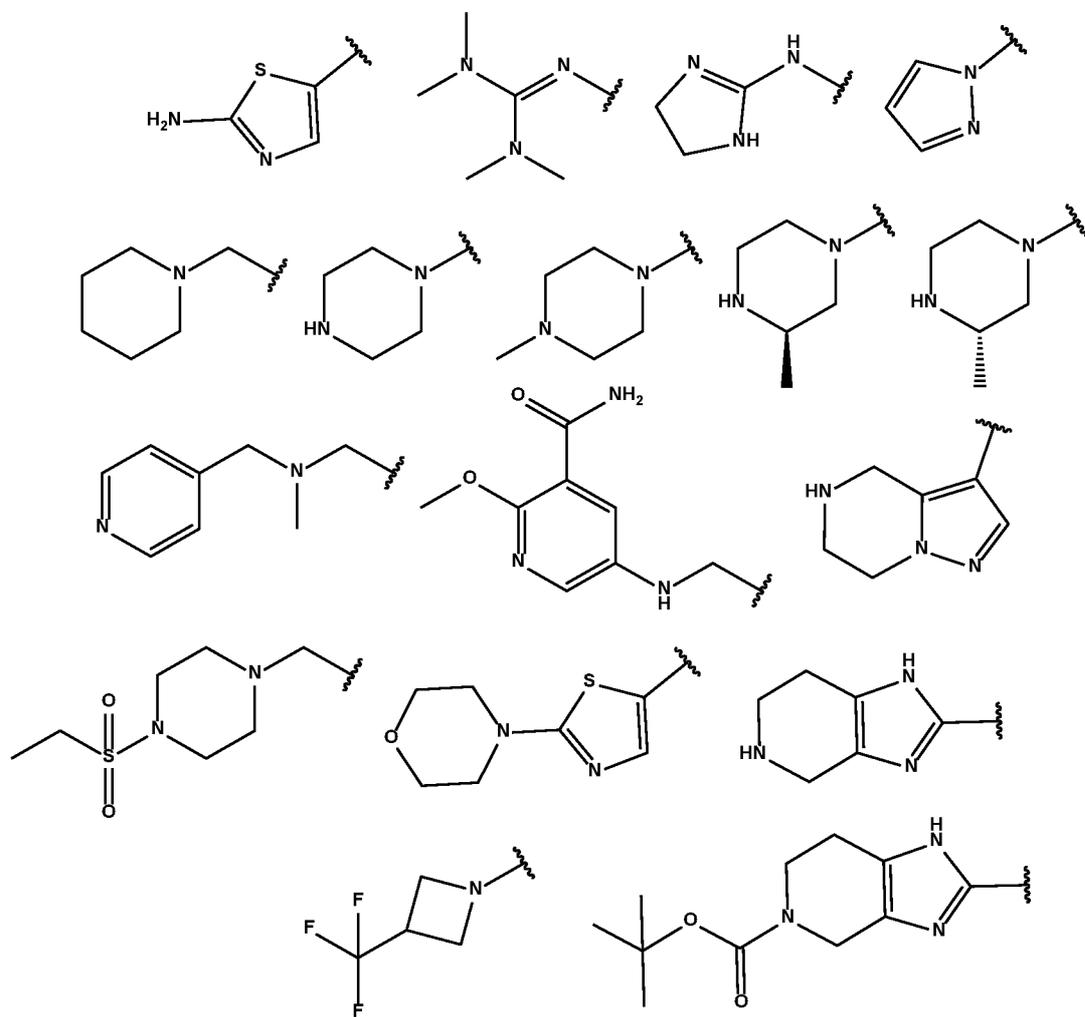




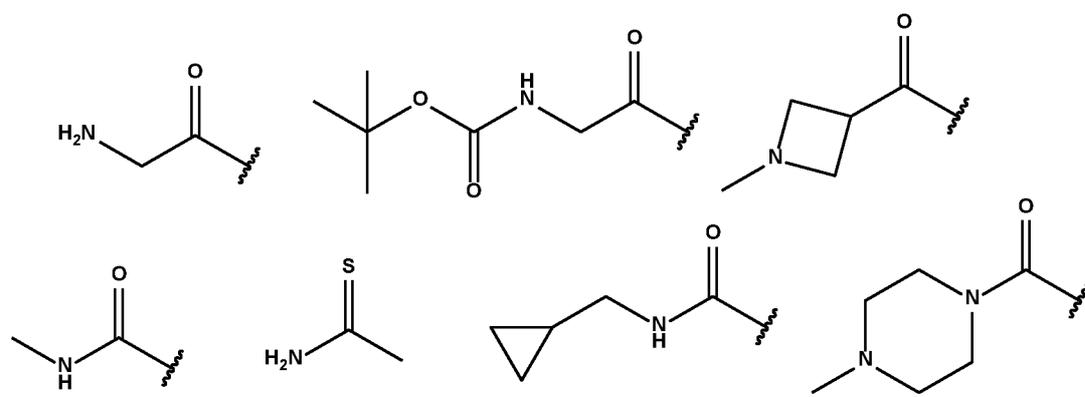


;

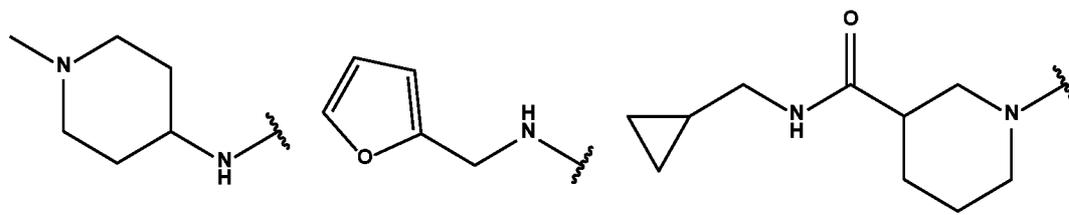
где по меньшей мере один из R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR'R''$, $-NHR^7$, $-SO_2NMe_2$, CH_2NH_2 , $-COR^8$, или выбран среди следующих подструктур:



R^7 выбран среди следующих подструктур:



R^8 представляет собой $-NR'R''$ или выбран среди следующих подструктур:



где R' и R'' независимо представляют собой -H или C₁-C₄алкил.

В этом предпочтительном варианте осуществления заместители R² представляют собой полярные группы, предпочтительно H-донорные группы.

В протиположность этому в WO2020/212479 раскрыто, что заместитель R₂ предпочтительно представляет собой относительно неполярную группу. Относительно неполярная группа предпочтительно представляет собой фенил или фенил, замещенный алкилом, алкокси, тиоалкокси или их галогенированными производными или галогеном, наиболее предпочтительно замещенный галогеном.

В другом варианте осуществления если B представляет собой N, Z представляет собой CHR³, где R³ представляет собой H или C₁-C₄алкил, L отсутствует, и каждый из X, X', Y, Y' представляет собой CH, или один или два из X, X', Y, Y' представляют собой N, то R² не выбран из фенила или пиридила, незамещенных или замещенных одним или несколькими алкилами, алкокси, тиоалкокси или их галогенированными производными или галогеном, незамещенного тиофенила или фуранила.

В другом варианте осуществления исключены следующие соединения:

2-(дифторметил)-5-(4-((5-фенил-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(4-((4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(тиофен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-(1-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((5-метил-4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(5-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(2-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3,5-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2,6-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол и

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол.

Другой класс предпочтительных соединений предусматривает соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на их основе, где

X и X' независимо выбраны из CH, N или CF;

Y и Y' независимо выбраны из CH, N или CF;

A представляет собой C, N, S;

B представляет собой C, N;

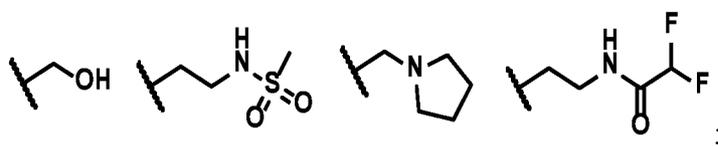
D представляет собой C, N;

E представляет собой C, N, O;

M представляет собой C;

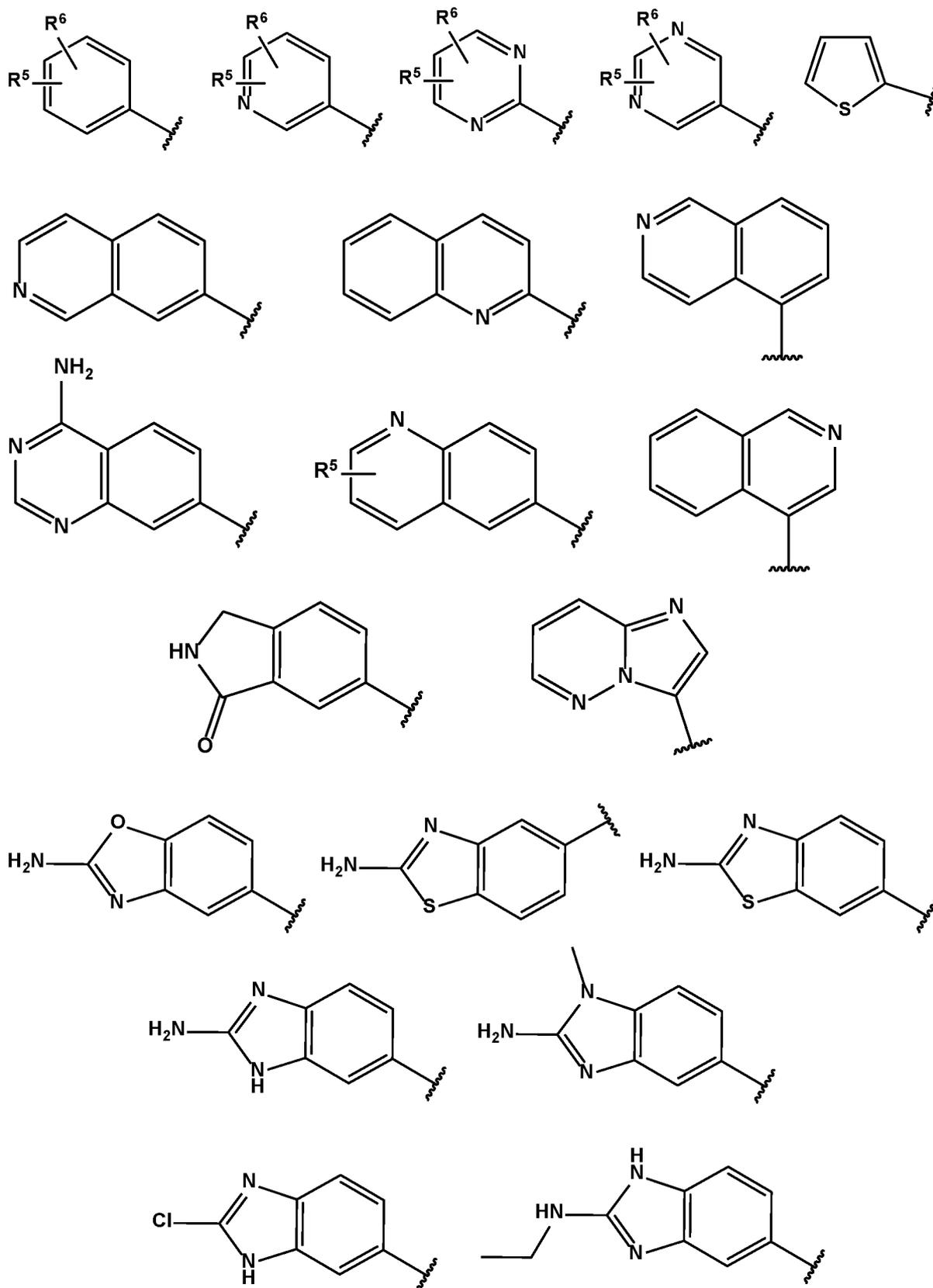
Z представляет собой CH₂, CHR³;

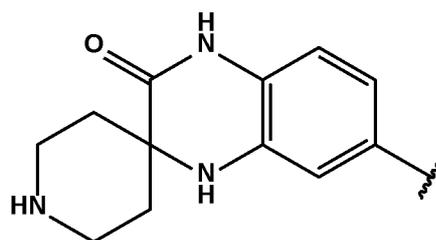
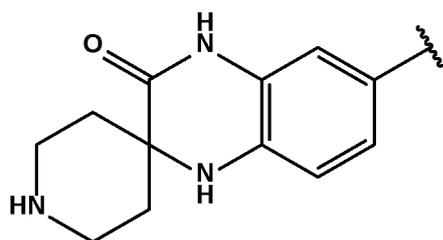
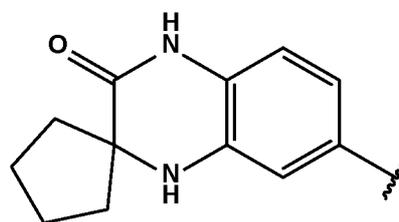
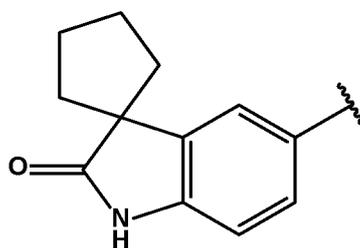
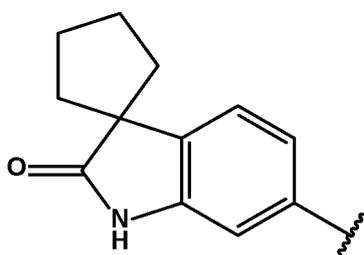
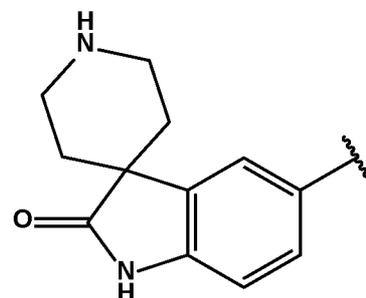
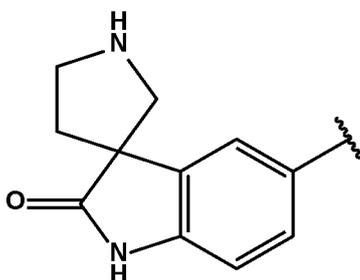
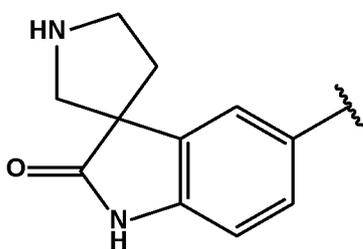
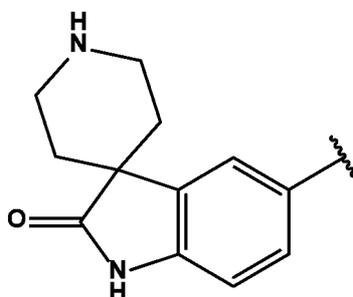
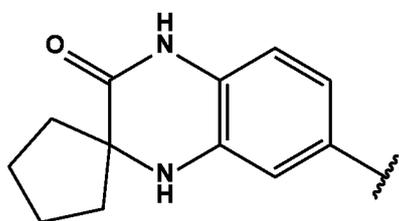
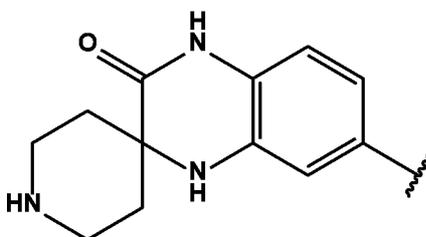
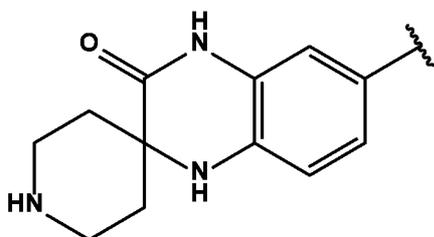
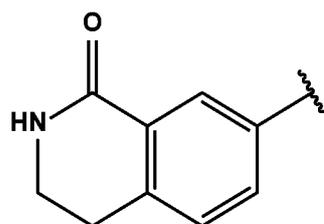
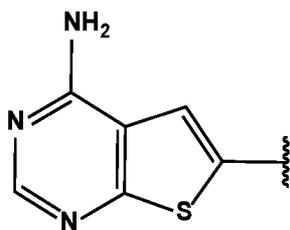
R³ представляет собой Me или может быть выбран среди следующих подструктур:

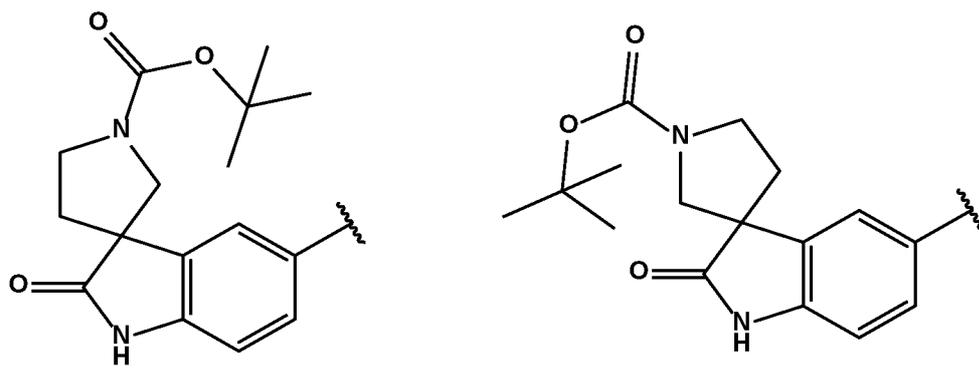


L отсутствует;

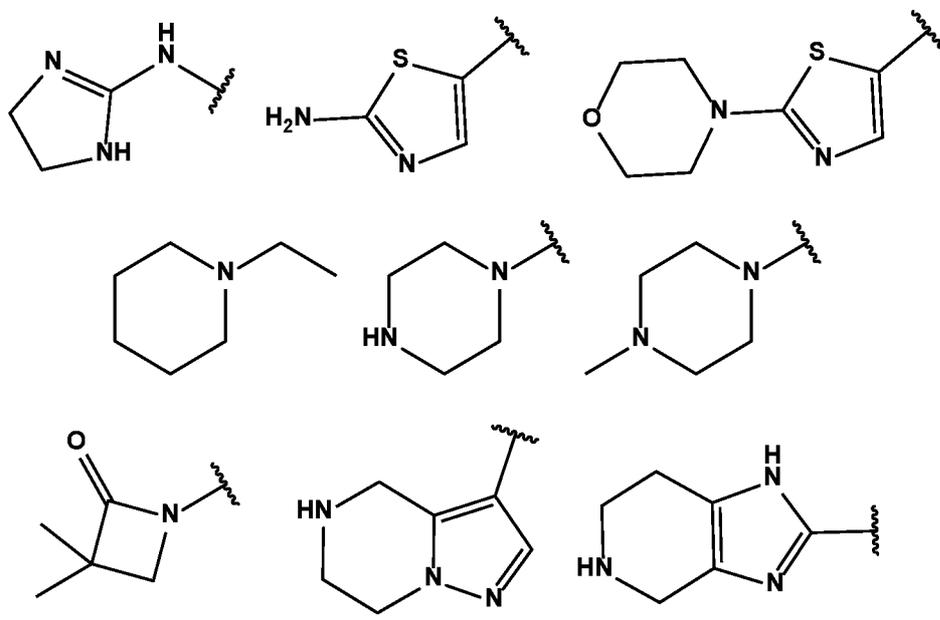
R² выбран из группы, состоящей из



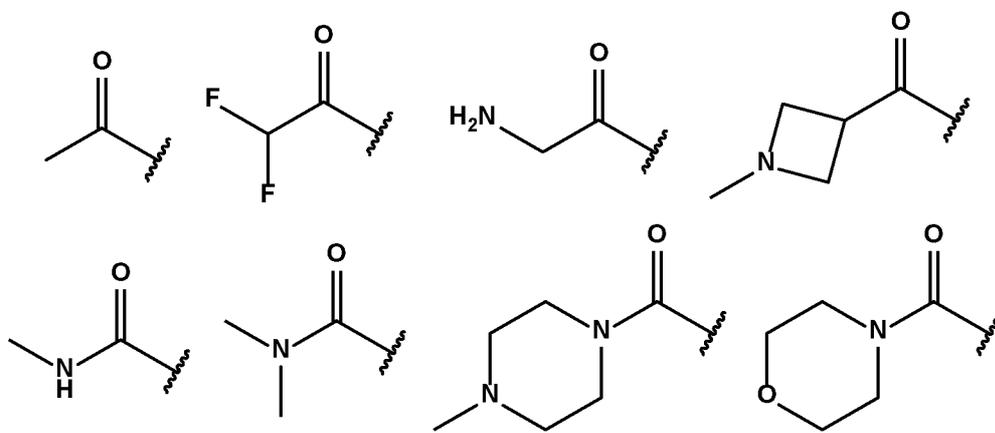




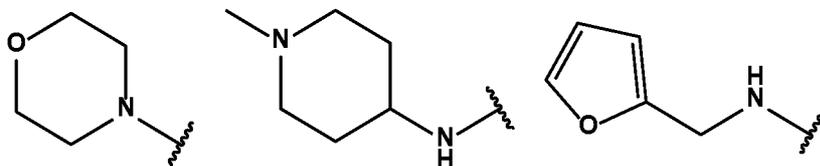
R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей -OH, -OMe, -Br, NH_2 , $-NHR^7$, $-COR^8$, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2NH_2$, или могут быть выбраны среди следующих подструктур:



R^7 представляет собой Me, Et или может быть выбран среди следующих подструктур:



R⁸ представляет собой -NH₂, -NHEt, -NMe₂ или может быть выбран среди следующих подструктур:



Следующие соединения формулы (I) являются особенно предпочтительными: соединения (1)–(67), (69), (71), (72), (252), (264), (265), (269), (270), (273), (274), (276), (292), (293), (306), (307), (339), (340), (345)–(348), (350), (351), (356), (359), (362), (376), (382), (477)–(482).

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров (асимметричных атомов углерода), следовательно, они могут существовать в энантиомерных и/или диастереоизомерных формах.

Все возможные оптические изомеры отдельно или в смеси друг с другом входят в объем настоящего изобретения.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно применять отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как ингибиторы протеасом, иммунохимические ингибиторы, стероиды, ингибиторы бромодоменов и другие эпигенетические лекарственные средства, традиционные химиотерапевтические средства, такие как, например, без ограничения цисплатин, таксол, ингибиторы протеасом, такие как, например, без ограничения бортезомиб, ингибиторы киназ, такие как, например, без ограничения из семейства JAK, ингибиторы иммунных контрольных точек CTLA4, PD1 или PDL1, такие как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб или BMS-936559 (антитело к PD1), атезолизумаб или авелумаб (антитело к PDL1), ипилимумаб или тремелимуаб (антитело к CTLA4).

Соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации предпочтительно применяются для лечения опосредованных HDAC6 заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации предпочтительно применяются для лечения периферических невропатий, как генетического происхождения, таких как, например, без ограничения болезнь Шарко-Мари-Тута, так

и индуцированных (химиотерапией или антибиотиками, такими как из классов метронидазолов и фторхинолонов), а также обусловленных системными заболеваниями, такими как диабет или лепра, или в целом для лечения периферических невропатий, в случае которых была отмечена корреляция с тяжелой недостаточностью аксонального транспорта. Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения связанного с химиотерапией когнитивного нарушения (CRCI).

Соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации предпочтительно применяются для лечения отторжения трансплантата, GVHD, миозита, заболеваний, ассоциированных с аномальными функциями лимфоцитов, множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, периферической невропатии, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, рака и нейродегенеративных заболеваний, заболеваний глаз (например, увеита).

Следовательно, в настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров и фармакологически приемлемых пролекарств на их основе вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Такие композиции могут быть жидкими, подходящими для энтерального или парентерального введения, или твердыми, например, в форме капсул, таблеток, пилюль, порошков или гранул для перорального введения, или представлены в форме, подходящей для наружного применения, такой как кремы или мази, или для доставки путем ингаляции.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать путем применения известных способов.

Общий путь синтеза

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно получать путем применения способов, известных специалистам в данной области техники.

Все исходные материалы, реагенты, кислоты, основания, растворители и катализаторы, применяемые в синтезе описанных соединений, являются коммерчески доступными.

Ход реакции отслеживали с помощью анализа TLC, HPLC, UPLC или HPLC-MS.

2-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент в большинстве случаев синтезировали путем обработки соответствующего гидразида избытком дифторуксусного ангидрида (см. схему 1). Данный реагент обладал двойной функцией, выступая как ацилирующее и дегидратирующее средство. (Lee, Jaekwang; Han, Younghue; Kim, Yuntae; Min, Jaeki; Bae, Miseon; Kim, Dohoon; Jin, Seokmin; Kyung, Jangbeen; 2017; «1,3,4-Oxadiazole sulfonamide derivatives as histone deacetylase 6 inhibitors and their pharmaceutical composition and preparation»; WO2017018805). В некоторых случаях 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент получали, начиная с соответствующего тетразола, который преобразовывали в 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол в присутствии дифторуксусного ангидрида (Vereshchagin et al *Rus. J. Org. Chem.* **2007**, 43(11), 1710–1714).

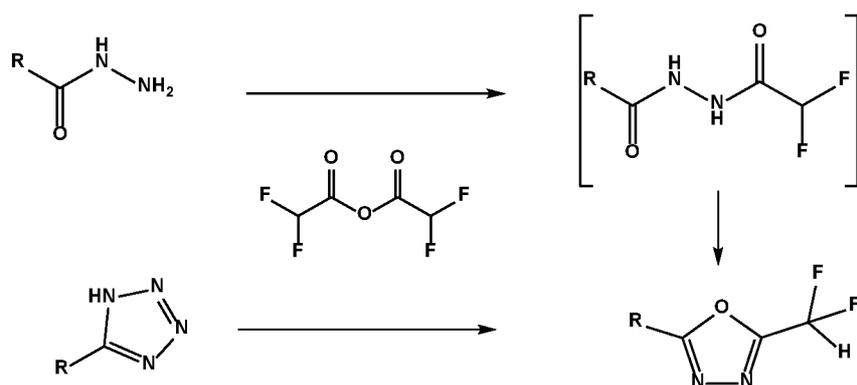


Схема 1. Синтез 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольного фрагмента

Путем сборки центральных гетероциклов синтезировали подходящие общие промежуточные соединения (отличающиеся в соответствии с центральным гетероциклическим остовом) с целью получения различных соединений, несущих разные «блокирующие концы». В нескольких случаях 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент синтезировали на последней стадии.

Что касается соединений, содержащих 1,2,3-триазол, общее промежуточное соединение представляло собой 2-(4-(азидометил)арил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол, который подвергался катализируемому Cu(I) азид-алкиновому циклоприсоединению с использованием подходящего дериватизированного алкина в смеси вода/DMSO с применением сульфата меди(II) и L-аскорбата (+)-натрия в качестве каталитической

системы (см. схему 3) (на иллюстрации на отдельном листе Т. Suzuki et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55(22), 9562–9575; в выпуске: Т.У. Connell et al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2014**, 57, 262–269.). Такие промежуточные азидометильные производные получали из соответствующего метил-4-метилбензоата, который сначала преобразовывали в дифторметил-1,3,4-оксадиазол с помощью гидразидов, как описано выше, затем бромировали путем обработки *N*-бромсукцинимидом (NBS) и азобисизобутиронитрилом (AIBN) или бензоилпероксидом в качестве катализатора. Азидофрагмент вводили путем нуклеофильного замещения, обрабатывая полученный бромид азидом натрия (схема 2). Для фторированных и хлорированных арильных производных составление 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольного фрагмента проводили после введения азидогруппы (схема 2).

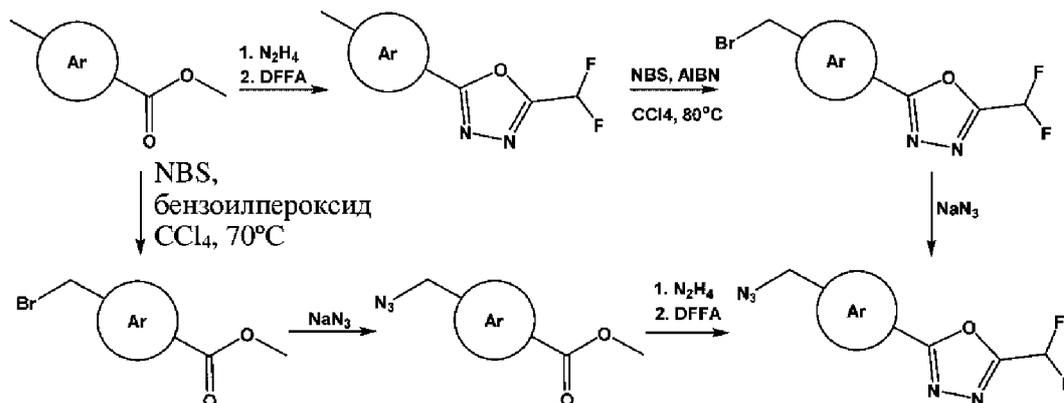


Схема 2. Синтез 2-(4-(азидометил)арил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, общего промежуточного соединения для синтеза соединений, несущих 1,2,3-триазольное ядро

В случае пиридазиновых производных 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент синтезировали на последней стадии.

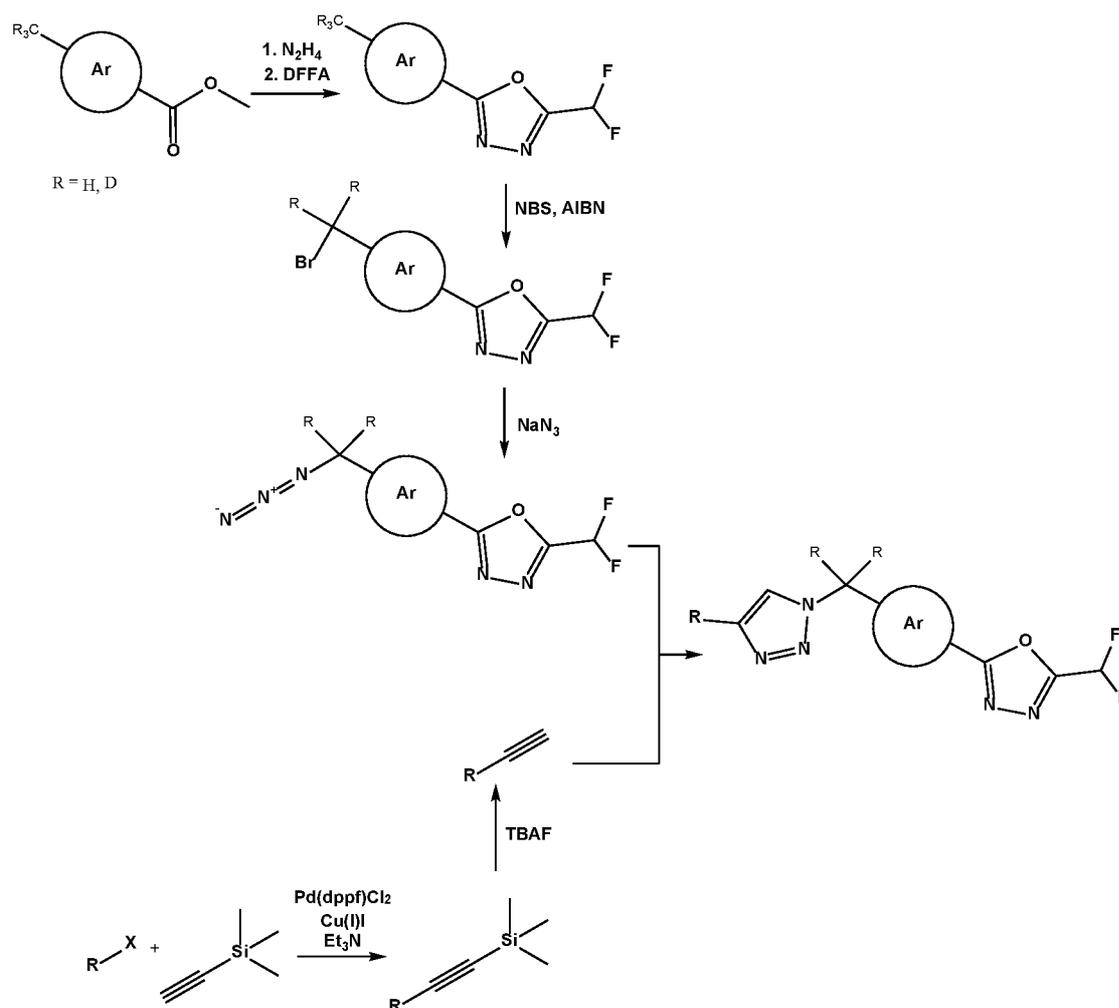


Схема 3. Синтез соединений с 1,2,3-триазолом в качестве центрального остова

Большинство алкинов, применяемых в синтезе таких аналогов, содержащих 1,2,3-триазол, являлись коммерчески доступными. Некоммерческие структурные элементы синтезировали путем осуществления реакции сочетания Соногаширы с обеспечением реакции подходящего галогенсодержащего производного с этинил(триметил)силаном в присутствии триэтиламина с применением [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂) и йодида меди(I) в качестве катализаторов и последующего удаления силильной защитной группы с помощью фторида тетрабутиламмония (TBAF) (схема 3). (A. G. Sams et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21(11), 3407–3410).

Если Z представляет собой CHR, следовали тому же пути синтеза с образованием остова 1,2,3-триазольного ядра. После синтеза подходящих азидов следовали разные стратегии в зависимости от группы R (схема 4). В некоторых случаях азид внедряли

путем нуклеофильного замещения бромида или активированной гидроксигруппы (мезилата), обрабатывали азидом натрия. В этом последнем случае получали спиртовой предшественник либо из альдегида, который подвергался реакции Гриньяра или Барбье, либо путем восстановления кетона с помощью боргидрида натрия. В случае, где R представляет собой этилметансульфонамид, как кетон, так и нитрил восстанавливали путем использования каталитических количеств хлорида никеля(II) с избытком боргидрида натрия, захватывая первичный амин с помощью Woc_2O (S. Caddick et al. *Tempahedron* **2003**, 59, 5417–5423). Подходящий кетон являлся либо коммерчески доступным или мог быть получен с применением известных способов; например, путем осуществления реакции подходящей карбоновой кислоты с (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой (L. J. Gooben et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254–3267.). Если R представлял собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, соответствующий азид получали путем раскрывания эпоксидного кольца метил-4-(оксиран-2-ил)бензоатного производного непосредственно с помощью азиды натрия. Наконец, если R представлял собой $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, азид получали, обрабатывая метил-4-винилбензоат реагентом Тони, TMS-N_3 и каталитическим количеством $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$. (Wang, F., Qi, X., Liang, Z., Chen, P. and Liu, G. (2014), Copper-Catalyzed Intermolecular Trifluoromethylazidation of Alkenes: Convenient Access to CF_3 -Containing Alkyl Azides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53: 1881–1886).

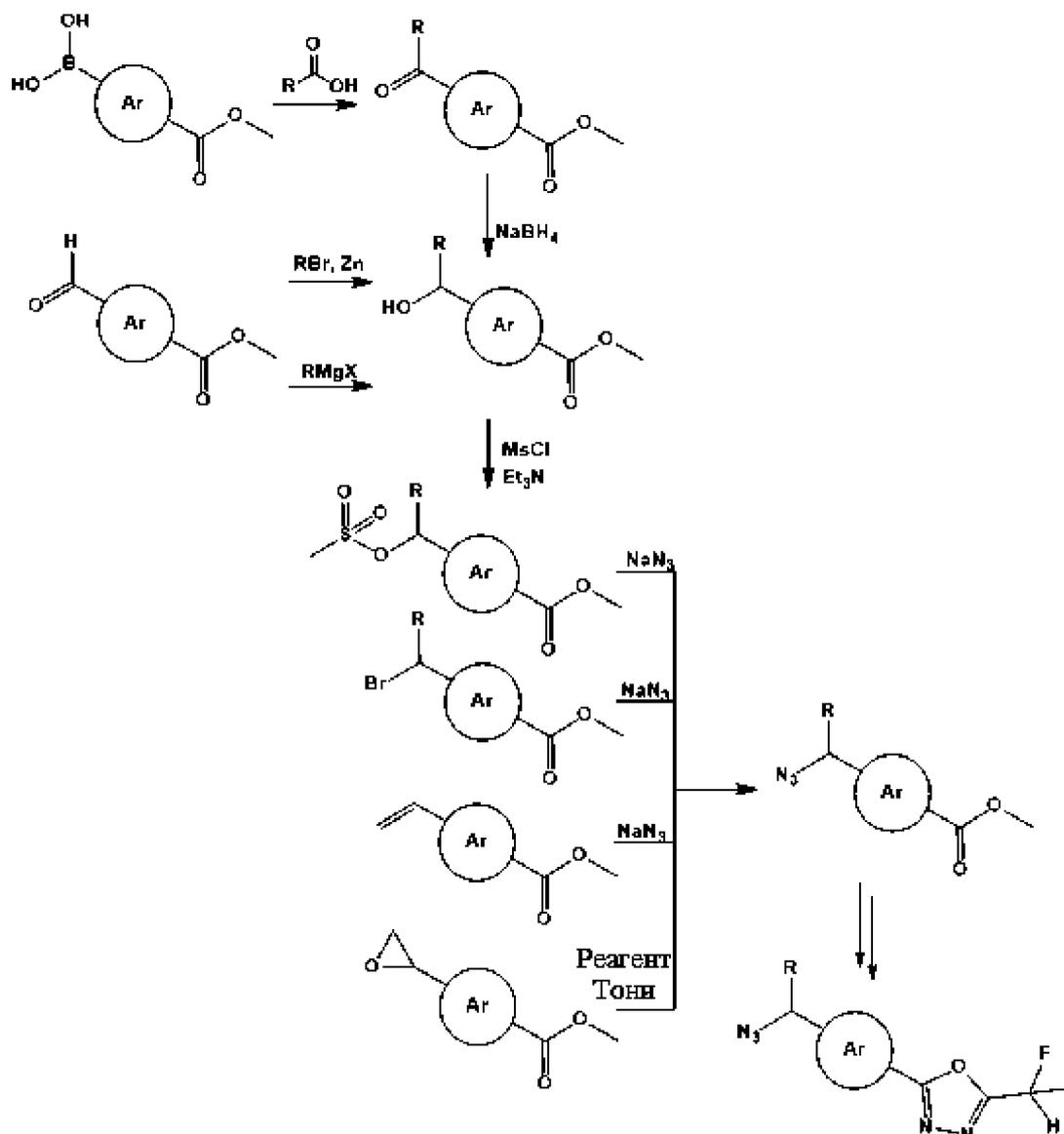


Схема 4. Разные пути синтеза промежуточных соединений, содержащих замещенный азид

Соединения, несущие тетразол, имидазол и пиразол в качестве центральных остовов, синтезировали путем нуклеофильного замещения с обеспечением реакции общего промежуточного 2-(4-(бромметил)арил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола с подходящими замещенными тетразолами, пиразолами или имидазолами при комнатной температуре в течение ночи в DMF с применением карбоната калия в качестве основания (см. схему 5). Общее промежуточное метилбромидное производное синтезировали, как описано для соединений, несущих 1,2,3-триазольное ядро (схема 2). В нескольких случаях 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент синтезировали

Соединения, несущие изоксазол в качестве центрального остова, получали путем осуществления реакции Соногаширы с обеспечением реакции 2-(дифторметил)-5-(4-йодарил)-1,3,4-оксадиазола с этинил(триметил)силаном и триэтиламино в присутствии CuI и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (Pd(dppf)Cl₂) в качестве катализаторов. Триметилсилильную защитную группу удаляли путем реакции в том же реакционном сосуде посредством обработки фторидом тетрабутиламмония (схема 6). Полученный продукт подвергали реакции сочетания Глейзера с подходящим алкином в присутствии ацетата меди(II) (B. Nammalwar et al WO2017083434 2017; Ding, Shi et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28(2), 94–102), что обеспечивало получение промежуточного соединения с раскрытым циклом, которое циклизировали путем обработки гидрохлоридом гидроксиламина и триэтиламино при 110°C (L. Wang et al *Org. Lett.* **2012**, 14(9), 2418–2421). В случае соединений, несущих оксазол в качестве остова ядра, 2-(дифторметил)-5-(4-йодарил)-1,3,4-оксадиазол подвергали реакции Соногаширы с соответствующим пропинамином в присутствии дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) и йодида меди. Оксазольное кольцо циклизировали в присутствии диазабициклоундецена (DBU).

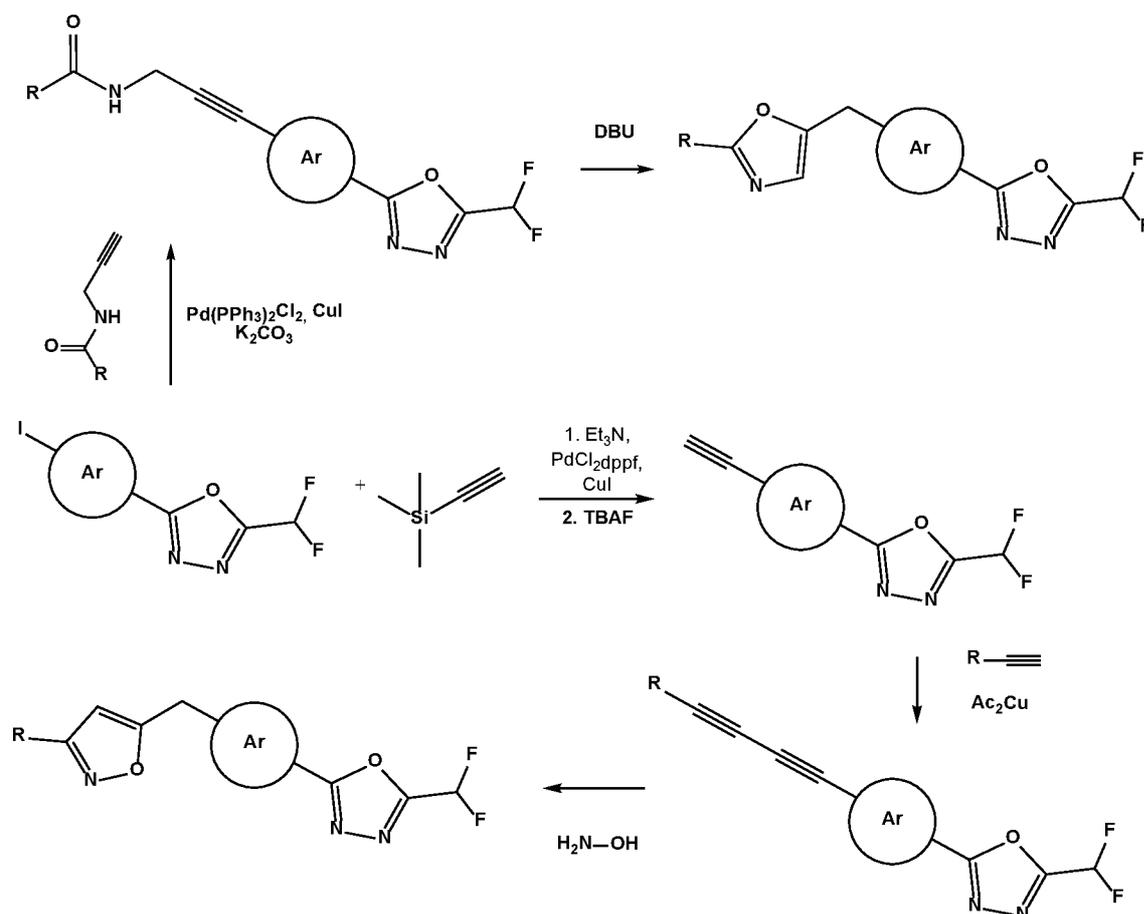


Схема 6. Синтез соединений, несущих изоксазол и оксазол в качестве остова ядра

Соединения с 1,2,4-оксадиазольным ядром синтезировали путем осуществления реакции карбоновой кислоты с подходящим замещенным *N*'-гидроксибензимидамидом в присутствии EDC и HOBT. Эти два фрагмента могут быть внедрены либо в бензиловом положении на стороне ZBG или по блокирующему концу в зависимости от требуемого структурного изомера (схема 7). *N*'-Гидроксибензимидамид ранее получали путем обработки соответствующего нитрила гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии гидрокарбоната натрия (S. D. Diwakar et al *J. Het. Chem.* **2011**, 48(4), 882–887; F. Yokokawa et al *J. Med. Chem.* **2016**, 59(8), 3935–3952). В большинстве случаев 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент синтезировали на последней стадии синтеза, начиная с соответствующего сложного метилового эфира или с соответствующего нитрила. Нитрил обрабатывали азидом натрия с получением тетразола, который преобразовывали в 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол в присутствии дифторуксусного ангидрида. Если Z представляет собой CF₂, 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент образовывали на первой стадии при метил-4-йодбензоате. Полученное промежуточное соединение обрабатывали этил-2-бром-2,2-дифторацетатом в присутствии порошка меди с получением сложного этилового эфира (M.-T. Hsieh et al *Adv. Synth. Cat.* **2018**, 360(8), 1605–1610), который подвергали гидролизу с получением общего промежуточного соединения, представлявшего собой карбоксилат, с помощью LiOH.

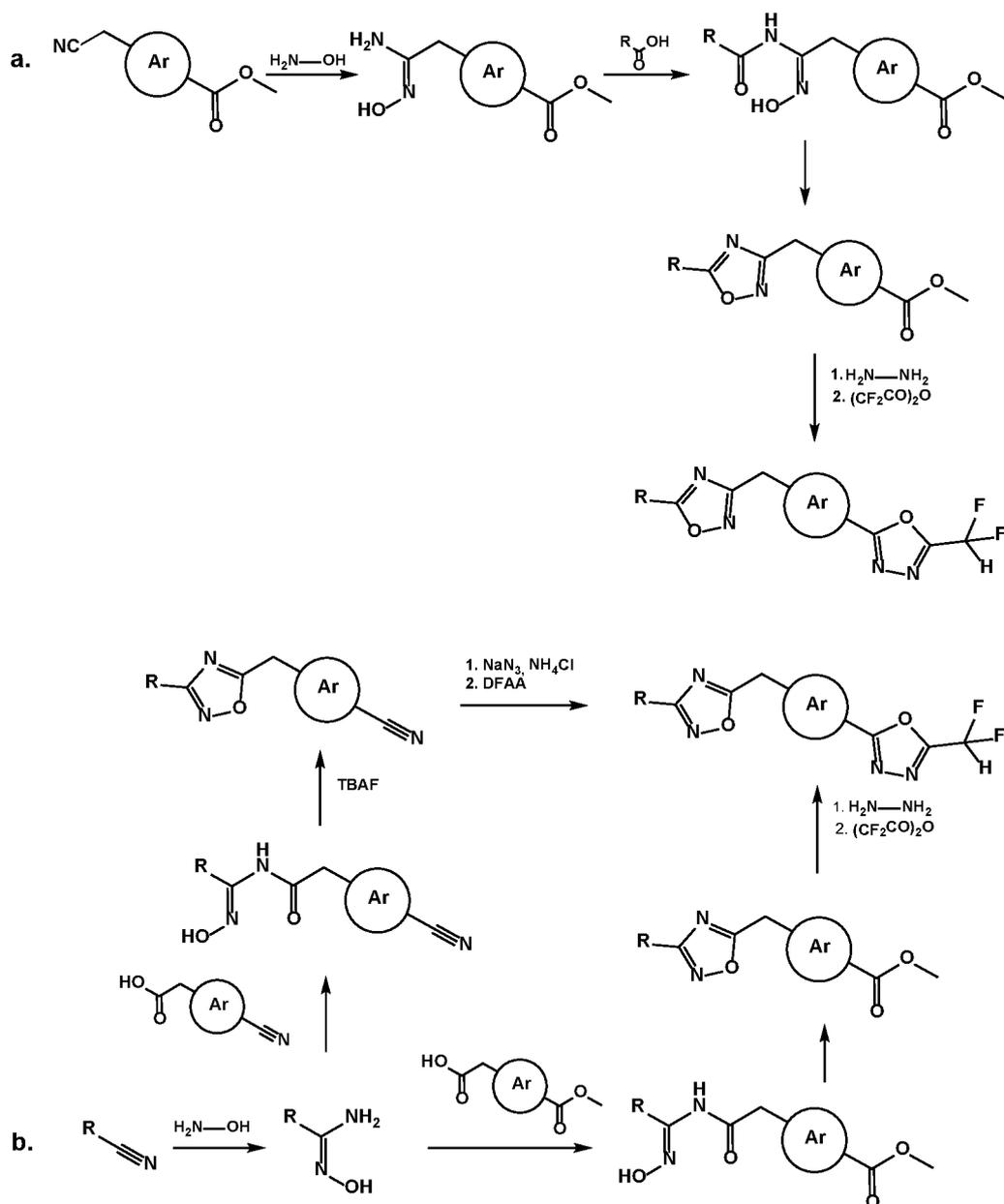


Схема 7. Синтез соединений, несущих 1,2,4-оксадиазольное кольцо в качестве центрального ядра

Полученные промежуточные соединения, представлявшие собой сложные метиловые эфиры, собственно обрабатывали гидразином с целью получения соответствующих гидразидов, которые подвергали ацилированию и циклизации в присутствии дифторуксусного ангидрида (схема 7).

Соединения, несущие 1,3,4-оксадиазольное и 1,3,4-тиадиазольное ядра, синтезировали путем осуществления реакции сочетания 2-(4-(метоксикарбонил)фенил)уксусной кислоты или подходящего арильного аналога с замещенным бензогидразидом и

обработки линейного промежуточного соединения дегидратирующим средством с целью получения циклического требуемого продукта. 1,3,4-Оксадиазолы получали с применением реагента Бургесса в качестве циклизирующего средства (Lv. Fengping et al *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26(15), 3714–3718), а 1,3,4-тиадиазолы получали с применением реагента Лавессона (схема 8) (B. Sybo et al *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 3406–3411; J. Slawinski et al *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 82, 47–55). Полученные сложные метиловые эфиры преобразовывали в соответствующий 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол путем обработки сначала гидразином, а затем дифторуксусным ангидридом.

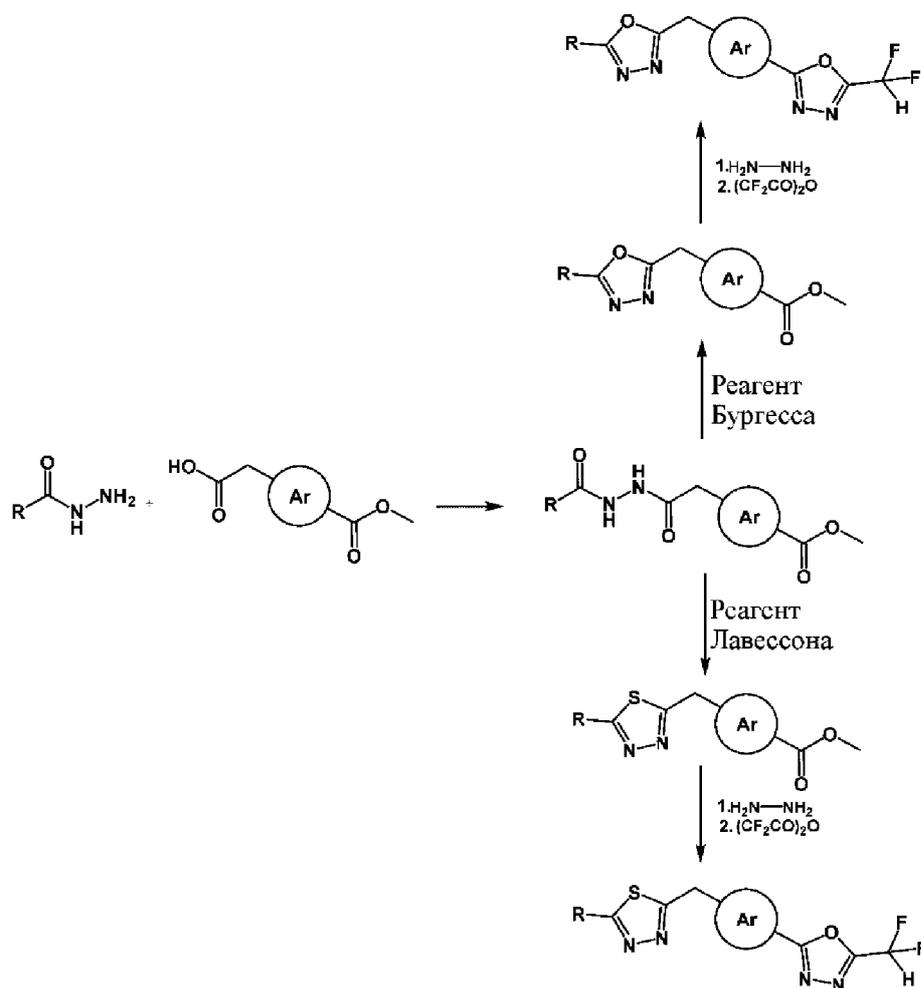


Схема 8. Синтез соединений, несущих 1,3,4-оксадиазольное или 1,3,4-тиадиазольное кольцо в качестве центрального ядра

Соединения с триазолтиольным ядром получали путем осуществления реакции 1,2,4-триазолтиолов, необязательно замещенных, с 2-(дифторметил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазолом или 2-(дифторметил)-5-(3,4,5-трифторфенил)-1,3,4-оксадиазолом в

присутствии карбоната калия в DMF при нагревании в течение ночи. Реакцию с 2-(дифторметил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазолом катализировали йодидом меди и L-пролином (схема 9) и обеспечивали нагревание при 80°C (Liang-Feng et al., *Tetrahedron* (2011), 67, 2878–2881). С другой стороны реакция с 2-(дифторметил)-5-(3,4,5-трифторфенил)-1,3,4-оксадиазолом проходит даже в мягких условиях (70°C) и без катализа (схема 9) (Dudutiene et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2013), 21(7), 2093–2106; WO03/062225).

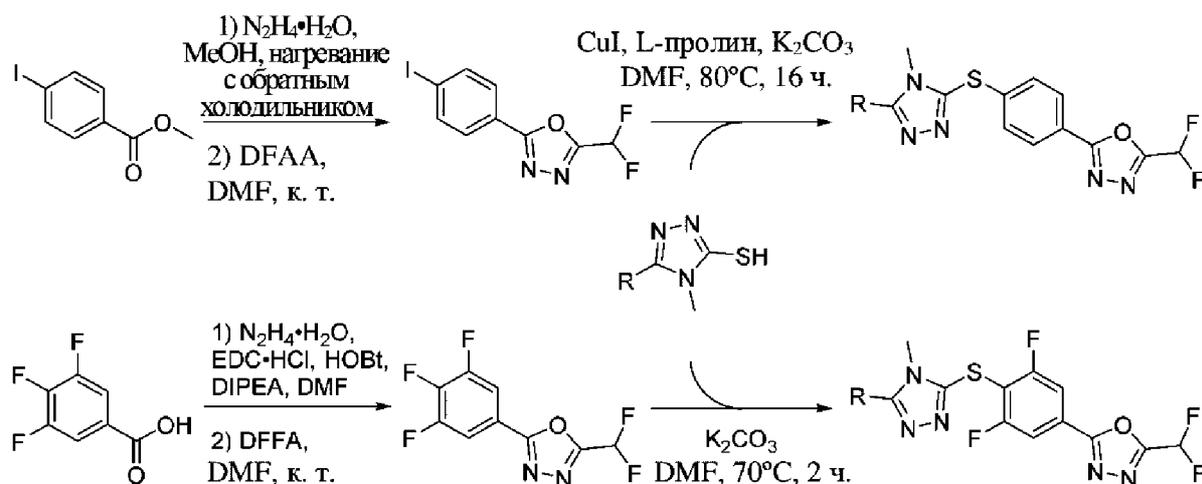


Схема 9. Синтез соединений, несущих 1,2,4-триазольное кольцо в качестве центрального ядра

2-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент получали, как уже было описано, из соответствующего гидразида. 4-Йодбензогидразид синтезировали, начиная с метил-4-йодбензоата в присутствии моногидрата гидразина в метаноле с обратным холодильником. 3,4,5-Трифторбензогидразид получали путем обработки 3,4,5-трифторбензойной кислоты с EDC, HOBT и DIPEA в присутствии моногидрата гидразина.

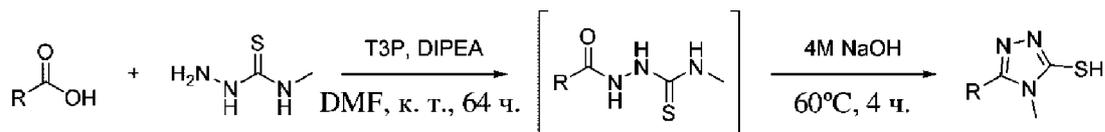


Схема 10. Синтез не относящихся к коммерческим 1,2,4-триазолтиолов

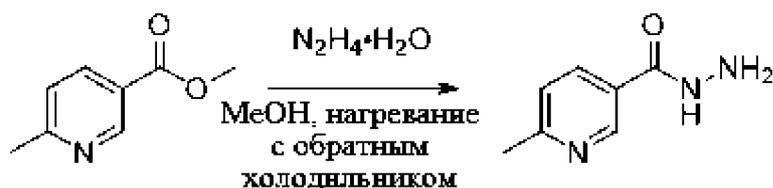
Многие из исходных 1,2,4-триазолтиолов являются коммерчески доступными. В некоторых случаях их синтезировали в соответствии с путем, продемонстрированным на схеме 10. Промежуточное соединение с раскрытым циклом получали из карбоновой кислоты путем активации с помощью ТЗР и конденсации с карботиоамидом *N*-метилгидразина в присутствии DIPEA в DMF (US2007/0232808). Циклизация промежуточного соединения с раскрытым циклом достигалась за счет добавления водного раствора NaOH в реакционную смесь.

Соединения, несущие остов 1,2,3-триазольного ядра, в которых В представляет собой С, и М представляет собой N, получали путем осуществления катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения в ранее описанных условиях. Алкинильное промежуточное соединение получали из общего промежуточного соединения 2-(4-(бромметил)арил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола путем осуществления реакции Гриньяра в присутствии каталитического количества комплекса Pd(dppf)Cl₂ с DCM. В некоторых случаях 2-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазольный фрагмент вводили на последней стадии с помощью гидразида. Азиды, если они не были коммерчески доступны, получали либо из соответствующих арилбороновых кислот, обрабатывали фторидом тетрабутиламмония и триметилсилилазидом в присутствии хлорида меди в качестве катализатора (Yu et al *Chem. Eur. J.* **2010** 16(27), 7969–7972), либо из подходящего арильодида путем осуществления реакции с азидом натрия в присутствии аскорбата натрия, йодида меди и *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамина (Wang et al. *Tempahedron Lett.* **2011**, 52, 3295–3297).

Следующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения, а не его ограничения.

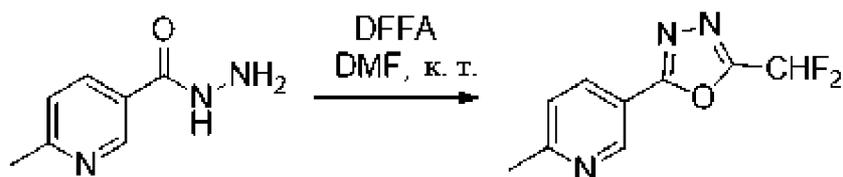
Пример 1. Синтез 2-(6-(бромметил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение А)

Стадия А



Метил-6-никотинат (4 г, 1 экв.) растворяли в MeOH (25 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество (3,93 г) применяли на последующей стадии без дополнительной очистки.

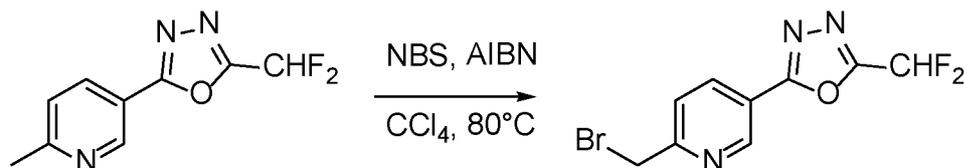
Стадия В



Полученный на стадии А гидразид (3,93 г, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (30 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение.

Насыщ. водн. раствор NaHCO₃ добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3х). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученное неочищенное желтое масло (5,43 г) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С



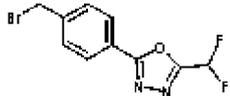
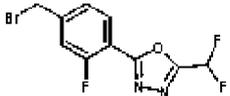
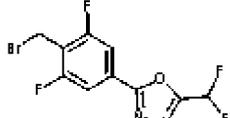
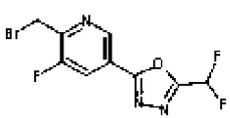
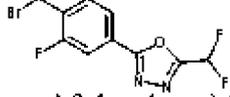
2-(Дифторметил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (1 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в 20 мл дегазированного тетрахлорметана. *N*-Бромсукцинимид (NBS,

1,2 экв.) и азобисизобутиронитрил (AIBN, 0,04 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при 80°C в течение ночи.

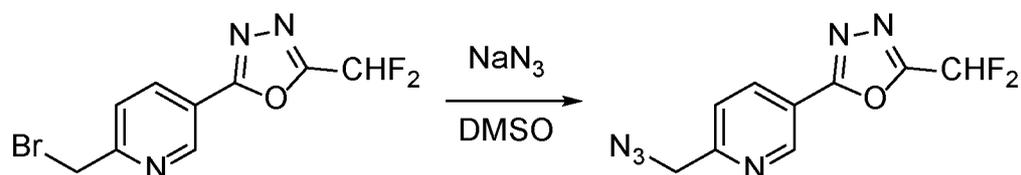
Раствор разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния.

Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 9:1) обеспечивала получение требуемого продукта в виде фиолетового твердого вещества (623 мг, выход 45%).

Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Соед.	Структура
Промежуточное соединение В	 2-(4-(бромметил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол	Промежуточное соединение Е	 2-(4-(бромметил)-2-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение С	 2-(4-(бромметил)-3,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол	Промежуточное соединение Z	 2-(6-(бромметил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение D	 2-(4-(бромметил)-3-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол		

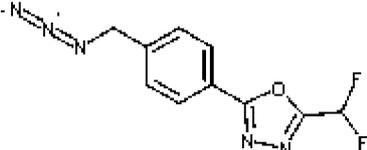
Пример 2. Синтез 2-(6-(азидометил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение F)



Раствор 2-(6-(бромметил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение F, 82 мг, 0,285 ммоль, 1 экв.) и азиды натрия (1 экв.) в 0,5 мл DMSO перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Превращение подтверждали с

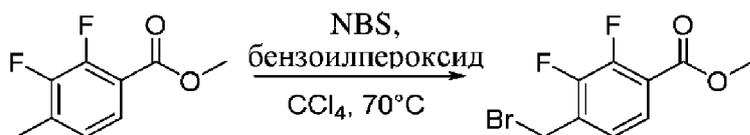
помощью LC-MS (98%). Реакционную смесь фильтровали и непосредственно применяли на следующей стадии.

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура
Промежуточное соединение G	 <p>2-(4-(азидометил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол</p>

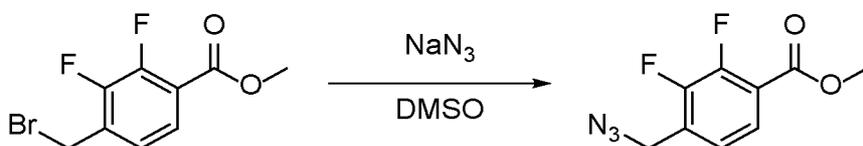
Пример 3. Синтез 2-(4-(азидометил)-2,3-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение H)

Стадия А



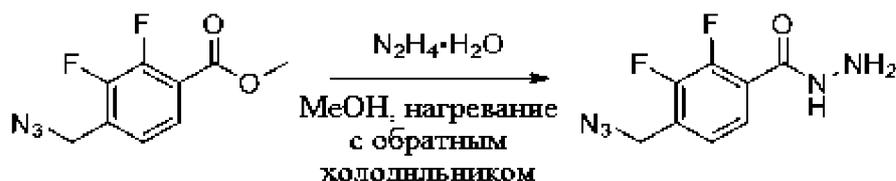
Метил-2,3-дифтор-4-метилбензоат (2 г, 10,7 ммоль, 1 экв.) и *N*-бромсукцинимид (NBS, 1,05 экв.) растворяли в 40 мл дегазированного тетрахлорметана. Затем бензоилпероксид (0,05 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при 70°C в течение ночи. Смеси обеспечивали достижение к. т., затем разбавляли с помощью DCM и последовательно промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 95:5) с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,72 г, 6,49 ммоль, выход 60,4%).

Стадия В



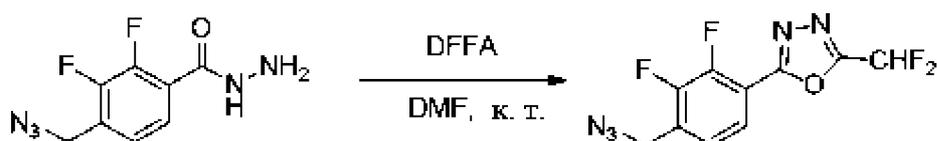
Раствор метил-4-(бромметил)-2,3-дифторбензоата (1,72 г, 6,49 ммоль, 1 экв.) и азид натрия (1,4 экв.) в 20 мл DMSO перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого масла (1,41 г, 6,21 ммоль, выход 95%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С



Метил-4-(азидометил)-2,3-дифторбензоат (1,38 г, 1 экв.) растворяли в $MeOH$ (20 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (4 экв.). Смесь перемешивали при $65^\circ C$ в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали и остаток растирали в воде. Полученное белое твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом (1,17 г, выход 84%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

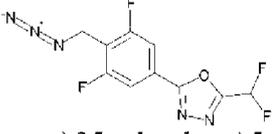
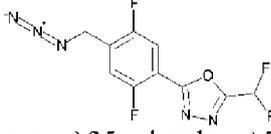
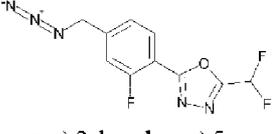
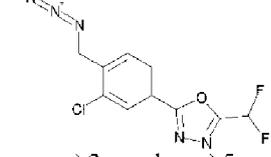
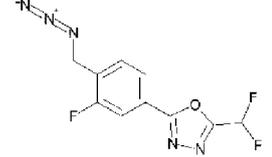
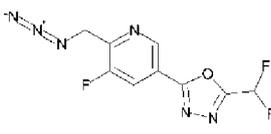
Стадия D



Полученный на стадии С гидразид (584 мг, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (30 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже $30^\circ C$ (баня со смесью лед/ $NaCl$). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение.

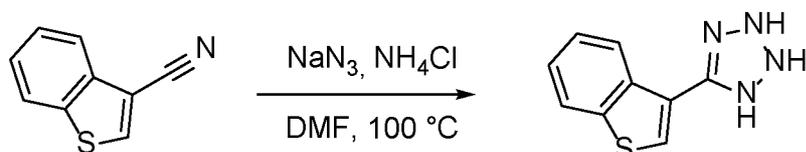
Насыщ. водн. раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3x). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Получали достаточно чистый продукт в виде желтого масла, которое затвердевало (701 мг, выход 95%), и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие структурные элементы получали согласно этой же процедуре, начиная с соответствующего бромид (стадия В).

Соед.	Структура	Соед.	Структура
Промежуточное соединение I	 2-(4-(азидометил)-3,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол	Промежуточное соединение N	 2-(4-(азидометил)-2,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение L	 2-(4-(азидометил)-2-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол	Промежуточное соединение O	 2-(4-(азидометил)-3-хлорфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение M	 2-(4-(азидометил)-3-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол	Промежуточное соединение Q	 2-(6-(азидометил)-5-фторпиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

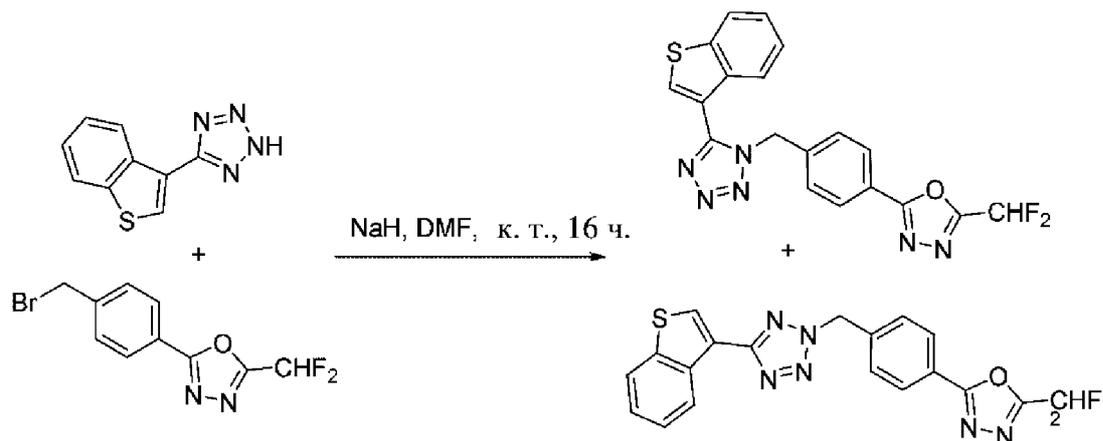
Пример 4. Синтез 2-(4-((5-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 207) и 2-(4-((5-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 288)

Стадия А



Смесь бензо[*b*]тиофен-3-карбонитрила (55 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), азид натрия (2 экв.) и хлорида аммония (2 экв.) в 1,5 мл DMF перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли водой. Происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и 5 раз промывали водой. Продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В

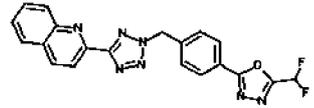
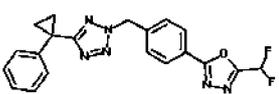
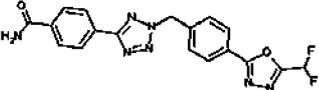
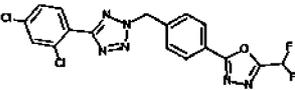
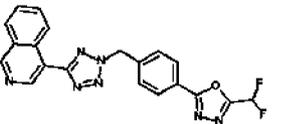
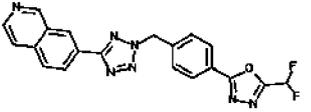
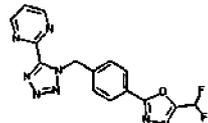
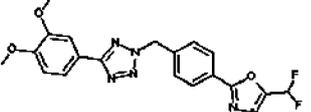
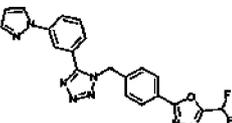
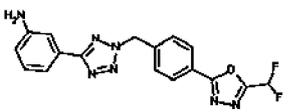
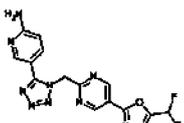
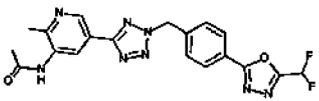
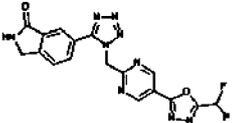
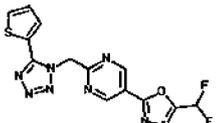


Смесь 5-(1-бензотиофен-3-ил)-2H-тетразола (65 мг, 0,321 ммоль, 1 экв.) и гидрида натрия (1,1 экв.) в 1 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 111,5 мг, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой. Происходило осаждение. Твердое вещество извлекали путем фильтрования и подвергали препаративной HPLC. Получали 47,2 мг 2-[4-[[5-(1-бензотиофен-3-ил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (0,115 ммоль, масса/заряд 452,06 [M+ACN+H]⁺) и 8 мг 2-[4-[[5-(1-бензотиофен-3-ил)тетразол-1-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (0,019 ммоль, масса/заряд 452,06 [M+ACN+H]⁺).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
4		411,5	140		397,5
35		385,8	147		395,97
38		454,94	150		400,02
40		428,3	153		405,97
45		407,04	167		410,3
55		451,16*	168		410,85
56		371,8	181		373,05
57		487,0*	187		636,14
58		453,21	188		420,84
64		371,5	200		452,9
65		385,5	201		525,16

72		412,85	203		409,3
76		414,07	204		385,08
77		373,01	208		409,5
79		371,8	210		425,04
82		434,2	212		454,04
83		424,08	213		453,05
87		452,19	215		489,16
90		370,96	219		398,03
91		426,09	220		345,5
97		428,09	246		431,3
99		399,26	249		438,92
107		412,5	251		369,94

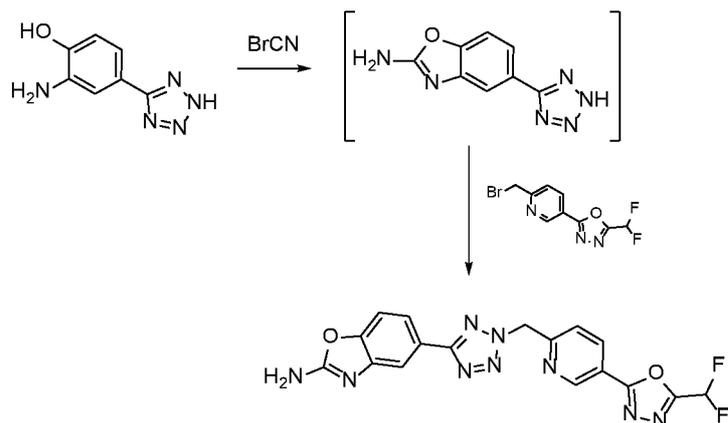
113		406,15	256		394,86
116		398,15	263		423,1
118		406,16	278		422,01
127		405,96	287		357,1
128		415,09	289		420,85
129		370,06	290		373,01
133		427,02	298		412,21
			299		362,97

388		471,16	407		471,13
396		457,16	409		485,2
397		439,17	410		467,17
398		457,16	426		440,12
400		439,18	427		423,92
401		452,91	428		442,16
403		453,19	429		455,13
422		455,39	430		440,12
423		458,13	431		424,17
424		440,18	432		442,14
425		456,13	504		470,89

* Наблюдали $[M+ACN+H]^+$.

Пример 5. Синтез 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирдин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (соед. 7)

Стадия А



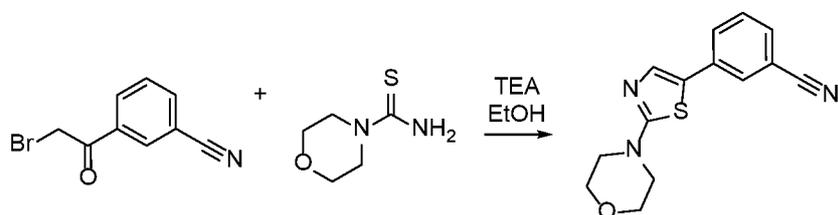
2-Амино-4-(2H-тетразол-5-ил)фенол (150 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) и бромид цианогена (89,7 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в бензоксазол. Добавляли 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 245,6 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (234 мг, 1,69 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаточный DMF разбавляли с помощью EtOAc. Происходило осаждение и твердое вещество фильтровали. После высушивания твердое вещество суспендировали в MeOH и лиофилизировали с получением чистого продукта (72,1 мг, выход 20,12%, масса/заряд 412,34 [MН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
11		423,99	371		460,09
252		425,95	372		460,07
291		426,1	373		442,11
348		442,12	374		458,06
370		443,1			

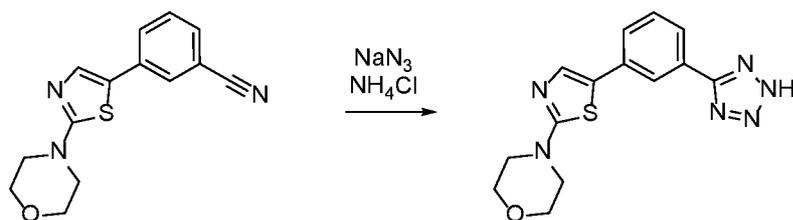
Пример 6. Синтез 4-(5-(3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-ил)морфолина (соед. 130)

Стадия А



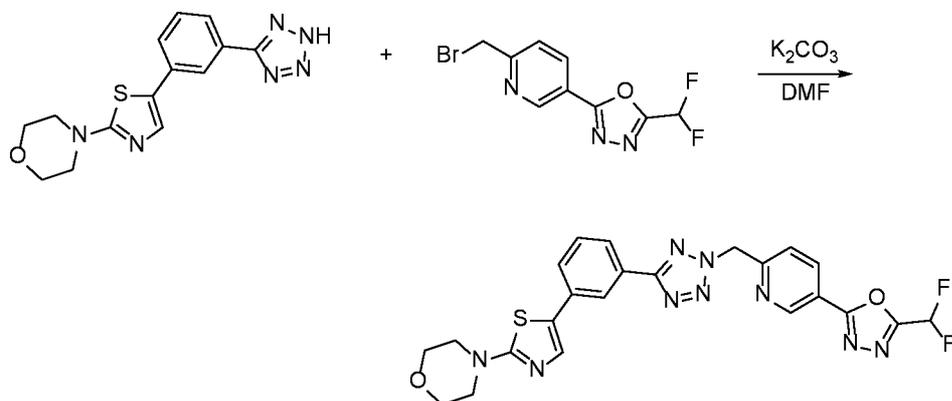
Раствор 3-(2-бромацетил)бензонитрила (500 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.) и морфолин-4-карботиоамида (326,19 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.) в этаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт, 3-(2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-ил)бензонитрил, получали в виде белого твердого вещества и применяли без дополнительной очистки.

Стадия В



Смесь 3-(2-морфолин-4-ил-1,3-тиазол-5-ил)бензонитрила (605,4 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.), азид натрия (290,1 мг, 4,46 ммоль, 2 экв.) и хлорида аммония (119,3 мг, 2,23 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Добавляли дополнительные порции азид натрия (1,0 экв.) и хлорида аммония (1,0 экв.) с целью достижения полного превращения. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при 90°C, затем ее охлаждали до к. т. и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Затем реакционную смесь разбавляли водой, охлаждали до 0°C. По каплям добавляли уксусную кислоту. Происходило осаждение и твердое вещество собирали путем фильтрования, высушивали под вакуумом и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

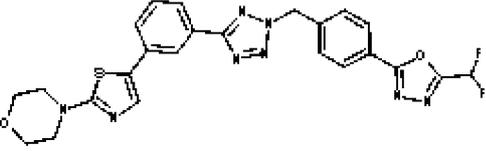
Стадия С



2-[6-(Бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 92,27 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 4-[5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]морфолина (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) и карбоната калия (87,93 мг, 0,64 ммоль, 2 экв.) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и

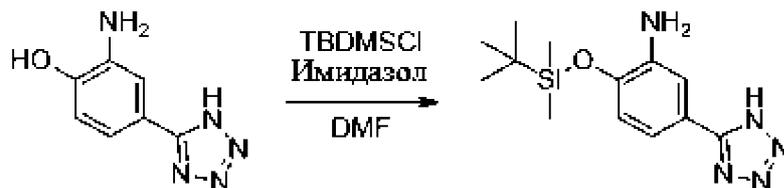
очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого продукта (87 мг, 0,16 ммоль, выход 25,7%, масса/заряд 523,94 [MH⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
253		522,94

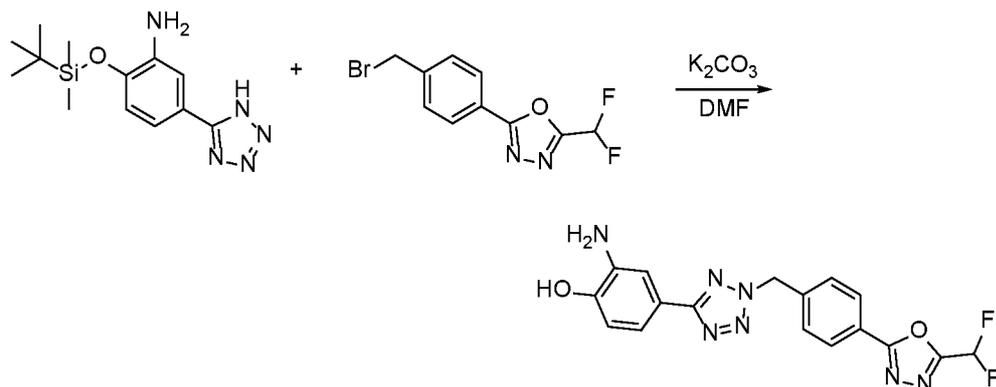
Пример 7. Синтез 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (соед. 152)

Стадия А



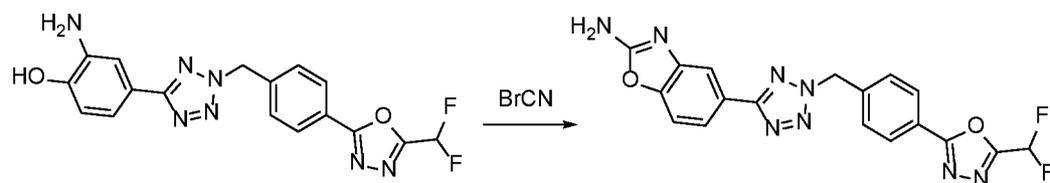
Раствор 2-амино-4-(2H-тетразол-5-ил)фенола (500 мг, 2,82 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилхлордиметилсилана (680,61 мг, 4,5 ммоль, 1,6 экв.) и имидазола (345,86 мг, 5,08 ммоль, 1,8 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали в течение ночи при к. т. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердый продукт (690 мг, 2,37 ммоль, выход 83,9%) фильтровали, промывали *n*-гексаном, высушивали и применяли без какой-либо очистки на следующей стадии.

Стадия В



В раствор 2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(2H-тетразол-5-ил)анилина (120 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В, 130,9 мг, 0,45 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли карбонат калия (114 мг, 0,824 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия С



2-Амино-4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]фенол (96 мг, 0,197 ммоль, 1 экв.) и бромид цианогена (22,98 мг, 0,217 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в EtOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в бензоксазол. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью LC-MS с получением 14 мг чистого продукта (0,034 ммоль, выход 17,4%, масса/заряд 411,06 $[\text{MH}^+]$).

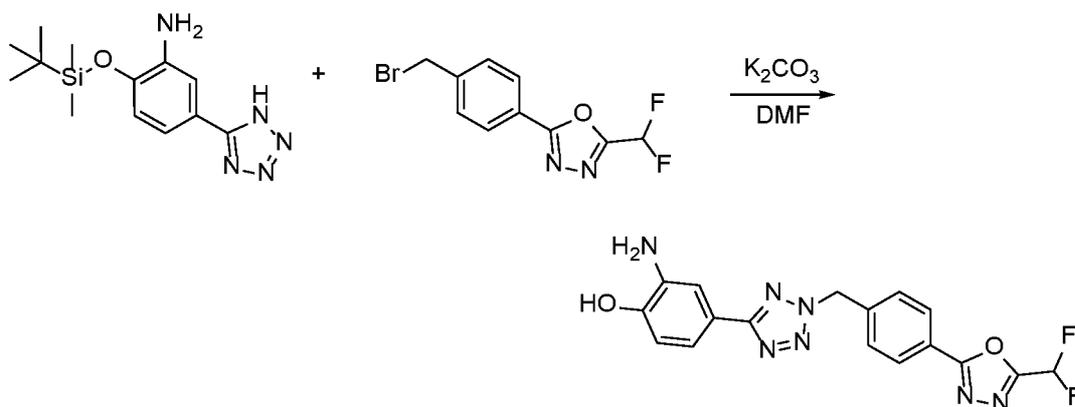
Пример 8. 5-(2-(4-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (соед. 225)

Стадия А



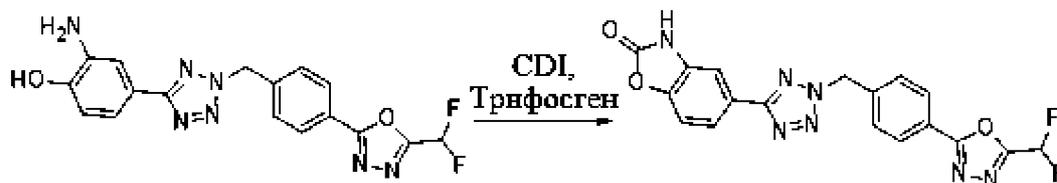
Раствор 2-амино-4-(2H-тетразол-5-ил)фенола (500 мг, 2,82 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилхлордиметилсилана (680,61 мг, 4,5 ммоль, 1,6 экв.) и имидазола (345,86 мг, 5,08 ммоль, 1,8 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали в течение ночи при к. т. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердый продукт (690 мг, 2,37 ммоль, выход 83,9%) фильтровали, промывали *n*-гексаном, высушивали и применяли без какой-либо очистки на следующей стадии.

Стадия В



Карбонат калия (113,82 мг, 0,824 ммоль, 2 экв.) добавляли в раствор 2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(2H-тетразол-5-ил)анилина (120 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В, 130,9 мг, 0,45 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

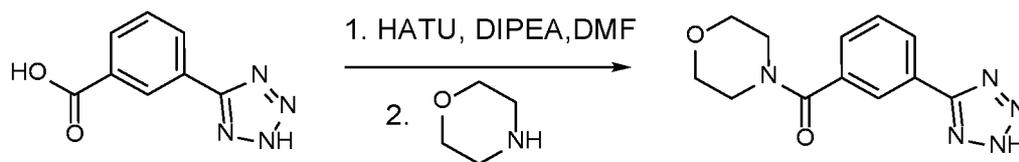
Стадия С



1,1'-Карбонилдиимидазол (35,18 мг, 0,217 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор 2-амино-4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]фенола (95 мг, 0,197 ммоль, 1 экв.) в ACN (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. По прошествии одной ночи с помощью LC-MS наблюдали только 10% превращение. Добавляли 2 дополнительных эквивалента CDI. После двух часов перемешивания при 100°C добавляли трифосген (29,26 мг, 0,099 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Наблюдали полное превращение. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC (13,9 мг, 0,034 ммоль, выход 17,05%, масса/заряд 409,7 [M-H]).

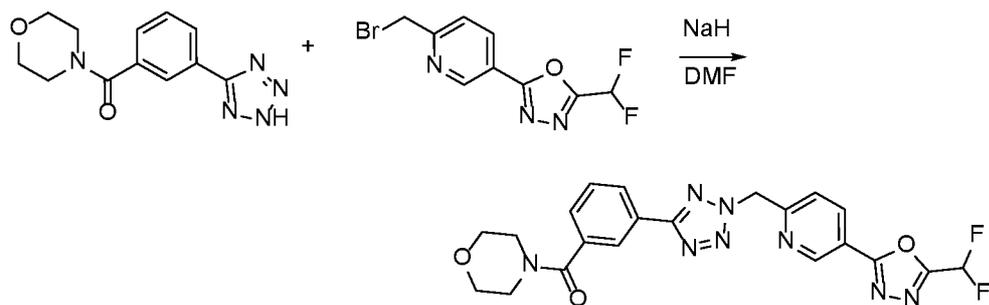
Пример 9. Синтез (3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 69)

Стадия А



Смесь 3-(1H-тетразол-5-ил)бензойной кислоты (1,4 г, 7,4 ммоль, 1 экв.), HATU (4,2 г, 11 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (3,2 мл, 18,4 ммоль, 2,5 экв.) в 12 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Затем добавляли морфолин (705,5 мг, 8 ммоль, 1,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. DMF удаляли при пониженном давлении. Полученную взвесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH/NH₃ 8:2:0,2) с получением продукта в виде густого желтого масла (1,12 г, 4,3 ммоль, выход 58,6%).

Стадия В



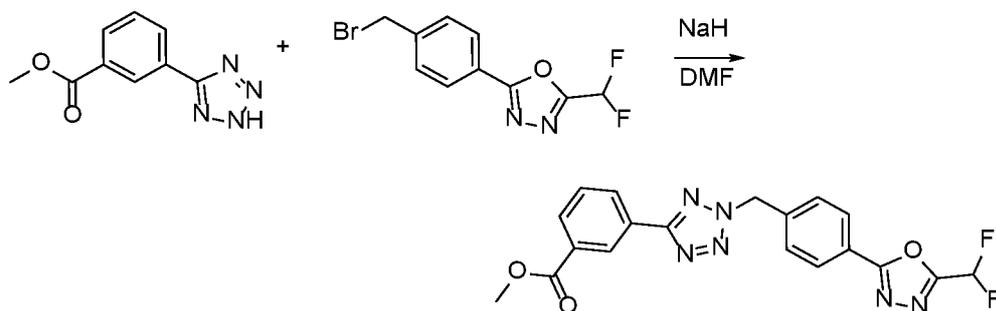
Смесь морфолин-4-ил-[3-(2H-тетразол-5-ил)фенил]метанона (75 мг, 0,289 ммоль, 1 экв.) и гидроксида натрия (1,1 экв.) в 1 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 83,9 мг, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Грязно-белое твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали. Полученный неочищенный продукт (~100 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с применением нейтральных условий. Продукт дополнительно очищали с помощью р-TLC (DCM/MeOH 97:3) с получением 12,5 мг (0,027 ммоль, выход 9,22%) чистого продукта в виде белого твердого вещества (масса/заряд 469,00 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
29		440,07	89		416,15
50		416,04	93		486,12
54		434,08	112		504,12
80		495,05	137		486,12
81		426,1			

Пример 10. Синтез 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 75)

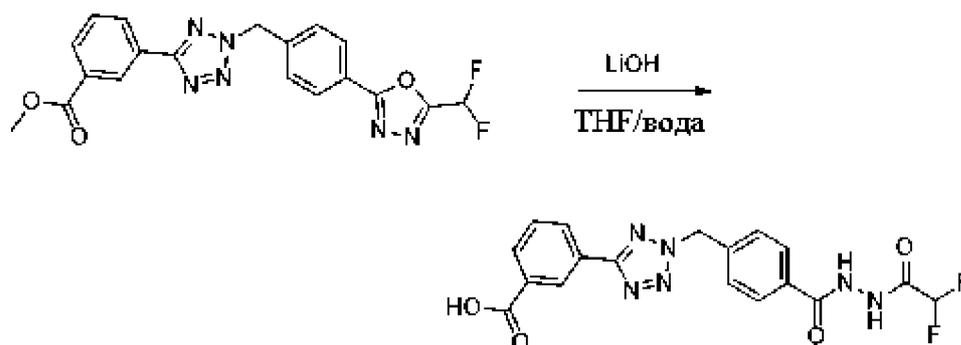
Стадия А



Смесь метил-3-(1H-тетразол-5-ил)бензоата (995 мг, 4,87 ммоль, 1 экв.) и гидроксида натрия (1,1 экв.) в 6 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 1,4 г, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. С помощью

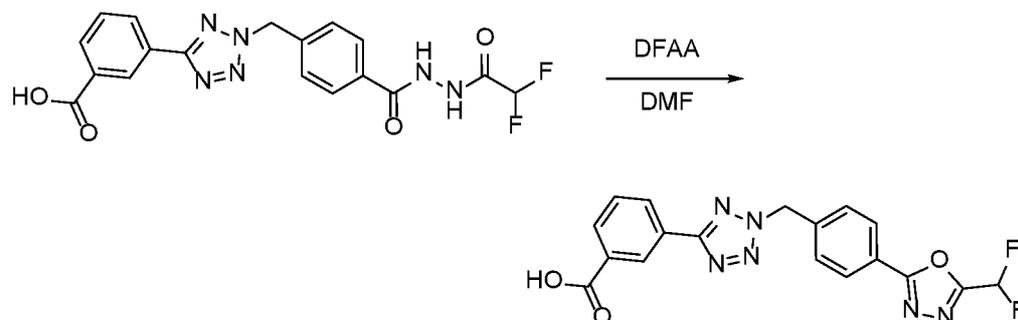
LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Белое твердое вещество, которое образовалось, фильтровали и промывали водой. Затем его растворяли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (1,7 г), которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В



Метил-3-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]бензоат (1,7 г, 4,12 ммоль, 1 экв.) растворяли в 30 мл смеси THF/вода 1:1 и добавляли моногидрат гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали при $50^{\circ}C$ в течение 3 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. THF удаляли при пониженном давлении, добавляли дополнительное количество воды. Водный раствор подкисляли с помощью 1 М HCl и происходило осаждение. Белый осадок фильтровали, промывали водой и высушивали. Продукт (1,3 г) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

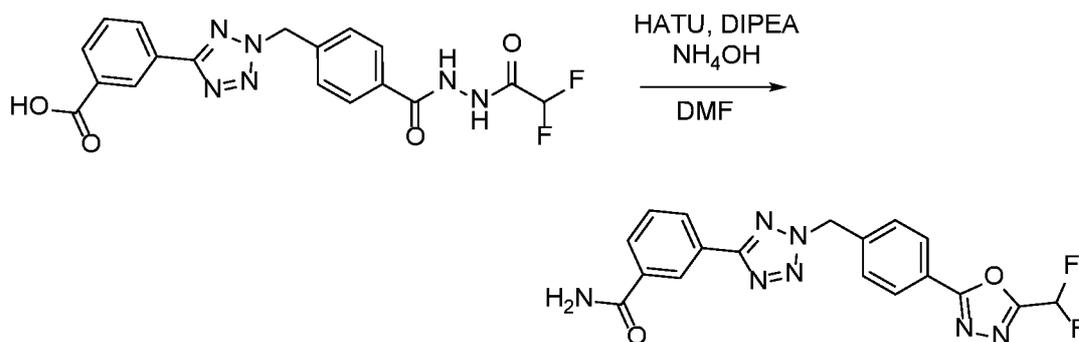
Стадия С



3-[2-[[4-[[2,2-Дифторацетил)амино]карбамоил]фенил]метил]тетразол-5-ил]бензойную кислоту (1,34 г, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (10 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение трех часов. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение.

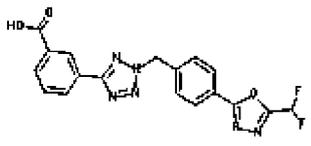
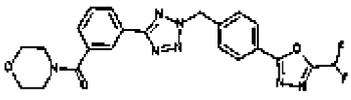
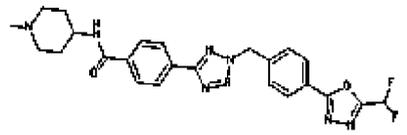
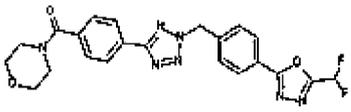
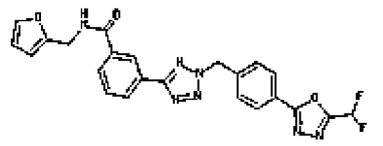
В реакционную смесь добавляли воду и происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D



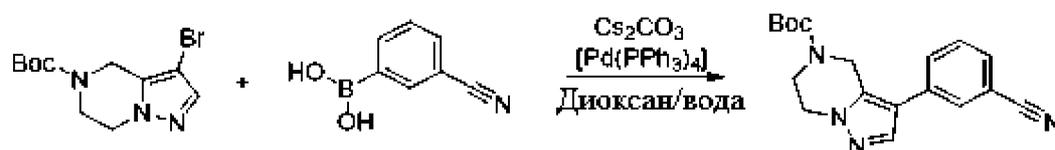
Смесь 3-[2-[[4-[[5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]бензойной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), HATU (2 экв.) и DIPEA (3 экв.) в 2,5 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Получали желтый прозрачный раствор. Добавляли раствор 25% водного аммиака (10 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное коричневое масло очищали с помощью препаративной HPLC с получением продукта в виде белого твердого вещества (15,1 мг, 0,036 ммоль, выход 14,2%, масса/заряд 397,95 [MH⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
360		399,1	120		468,0
232		495,14	230		468,0
96		478,0			

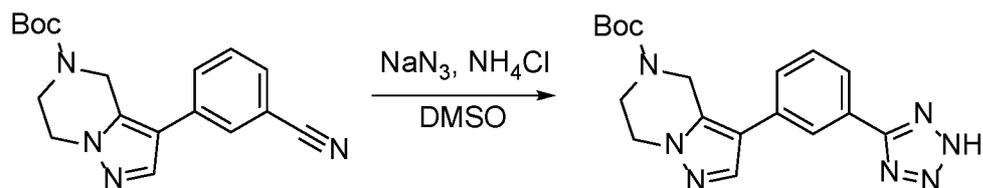
Пример 11. Синтез 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 111)

Стадия А



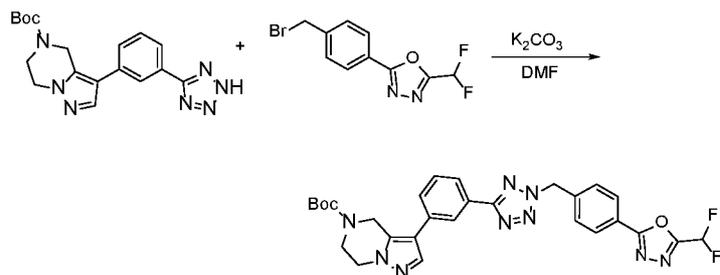
Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (76,48 мг, 0,066 ммоль, 0,08 экв.) добавляли в суспензию *трет*-бутил-3-бром-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (250 мг, 0,827 ммоль, 1 экв.), (3-цианофенил)бороновой кислоты (145,88 мг, 0,99 ммоль, 1,2 экв.) и карбоната цезия (808,7 мг, 2,48 ммоль, 3 экв.) в 9 мл смеси вода/диоксан в соотношении 1:2. Реакционную смесь дегазировали и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем ее разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®. Органическую фазу промывали с помощью воды (дважды), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия В



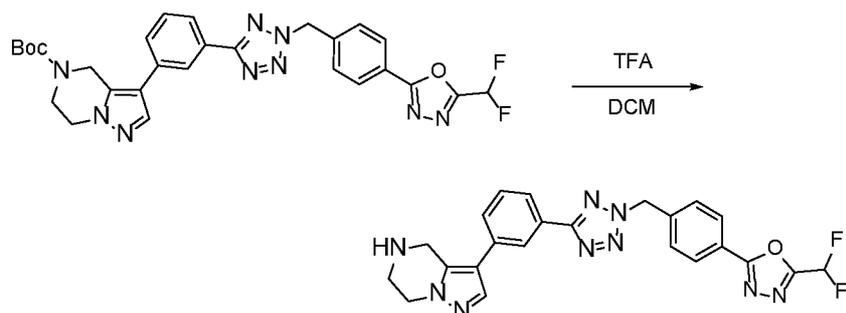
Азид натрия (2,5 экв.) и ацетат аммония (2,5 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-3-(3-цианофенил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилата в DMSO (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч., затем ее разбавляли водой и этилацетатом. Две фазы разделяли, и водную фазу подкисляли с помощью 1 М HCl (pH = 4), и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия С



Карбонат калия (78 мг, 0,562 ммоль, 2 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-3-[3-(2H-тетразол-5-ил)фенил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (129 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В, 89 мг, 0,309 ммоль, 1,1 экв.) в 1 мл DMF и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия D



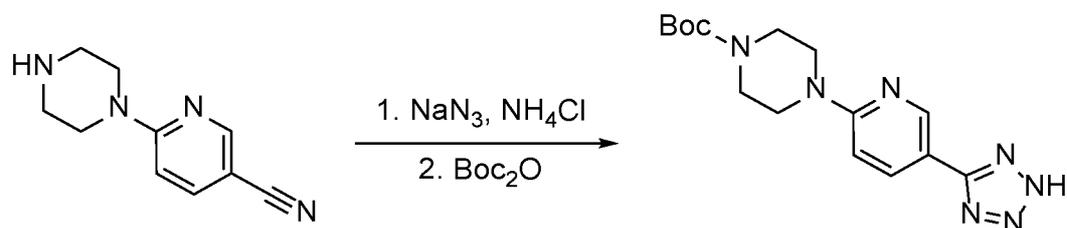
Трифторуксусную кислоту (0,119 мл, 15 экв.) добавляли в раствор *трет*-бутил-3-[3-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]фенил]-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (70 мг, 0,103 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Ход реакции отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли дополнительным DCM и промывали с помощью NaHCO₃ (3 раза). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и высушивали при пониженном давлении. Очистка неочищенного вещества с помощью препаративной HPLC в нейтральных условиях обеспечивала получение 4,1 мг (0,008 ммоль, выход 8,2%) чистого продукта (масса/заряд 475,97 [MН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
108		475,97	354		494,24
240		576,02	355		511,97
272		576,28	364		494,13
276		477,18	365		510,08
353		495,33	367		512,16

Пример 12. Синтез 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 148)

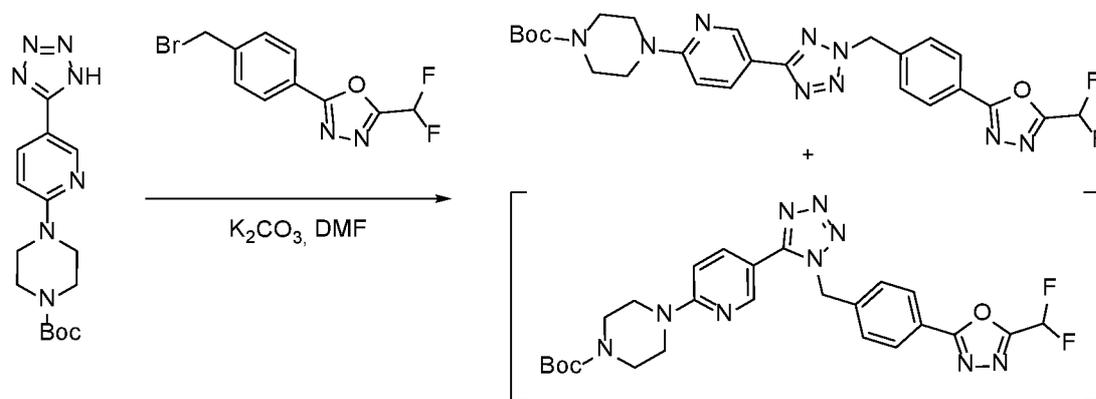
Стадия А



6-Пиперазин-1-илпиридин-3-карбонитрил (600 мг, 3,18 ммоль, 1 экв.), азид натрия (455,9 мг, 7,01 ммоль, 2,2 экв.) и хлорид аммония (375,11 мг, 7,01 ммоль, 2,2 экв.) суспендировали в DMSO (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1391,4 мг, 6,37 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли уксусной кислотой (pH = 3).

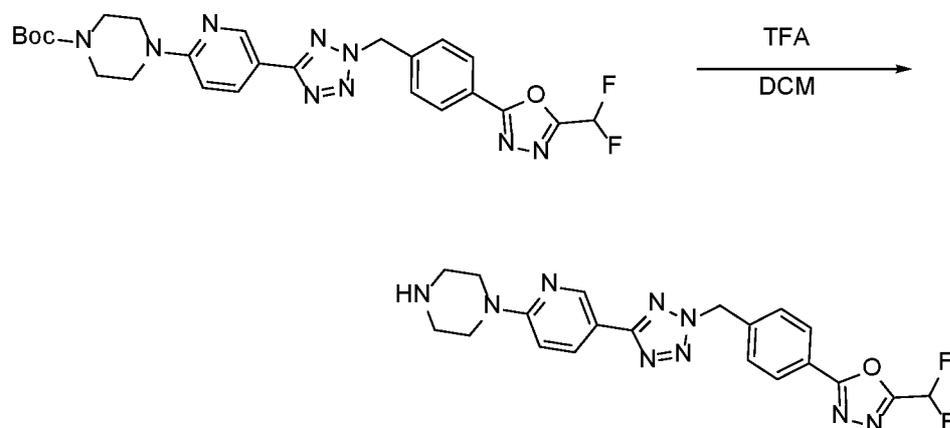
Продукт осаждался в виде белого твердого вещества, которое собирали путем фильтрования, промывали водой и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (980 мг, 2,8 ммоль, выход 88%).

Стадия В



Карбонат калия (79,2 мг, 0,57 ммоль, 2 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-4-[5-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) и 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В, 83 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) в 2 мл DMF. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь разбавляли водой. Осадок, который образовался, извлекали путем фильтрования, высушивали и применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия С



tert-Бутил-4-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат суспендировали в DCM и добавляли TFA

(10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и два раза промывали раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC в нейтральных условиях. Получали 24 мг (0,054 ммоль, выход 19%) чистого продукта (масса/заряд 440,05 $[\text{MH}^+]$).

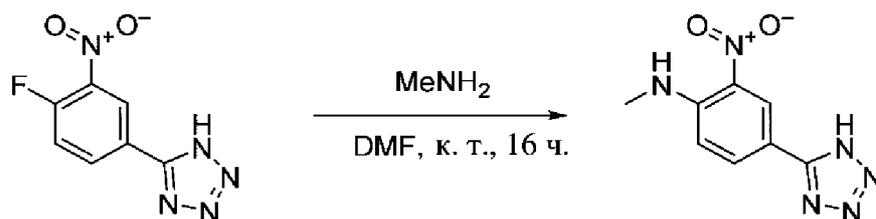
Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд $[\text{MH}^+]$	Соед.	Структура	Масса/заряд $[\text{MH}^+]$
33		461,14	159		454,05
43		384,25	182		454,04
103		439,21	224		457,04

* Наблюдали $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

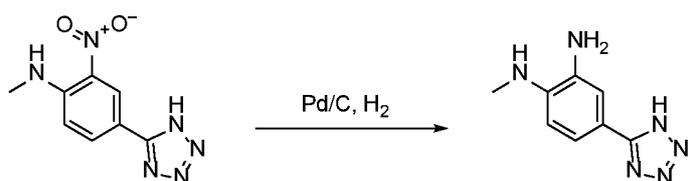
Пример 13. Синтез *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(метиламино)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 176) и 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-1-метилбензол-1,2-диамина (соед. 164)

Стадия А



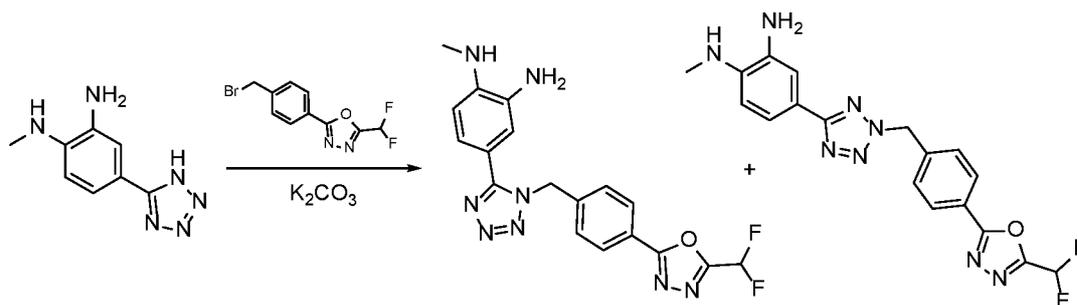
5-(4-Фтор-3-нитрофенил)-2H-тетразол (1 г, 4,78 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Добавляли 2 М раствор метиламина в THF (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В



Палладий на активированном угле (0,2 экв.) добавляли в раствор *N*-метил-2-нитро-4-(2H-тетразол-5-ил)анилина (1 г, 4,5 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) в атмосфере инертного газа. Затем колбу заполняли с помощью H₂ и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Происходило осаждение. Твердое вещество (300 мг, 1,57 ммоль, выход 34,7%) фильтровали через спеченное стекло и применяли на следующей стадии.

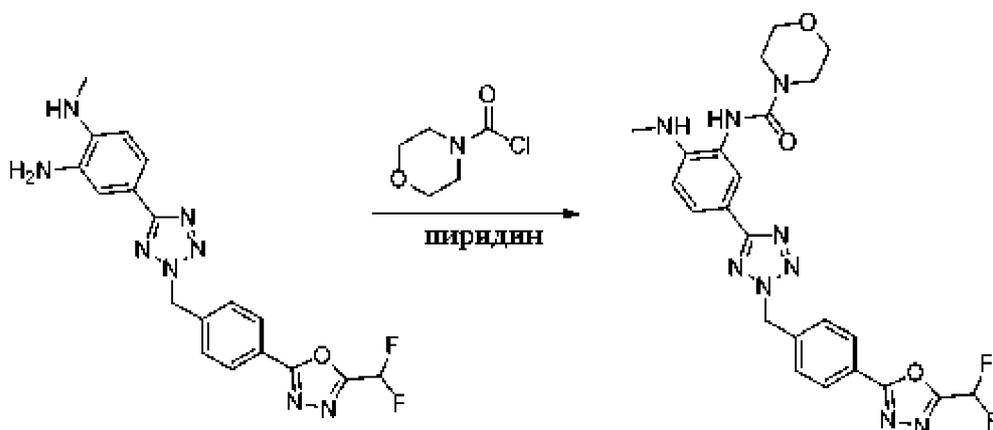
Стадия С



1-*N*-Метил-4-(2H-тетразол-5-ил)бензол-1,2-диамин (300 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) суспендировали в DMF (3 мл). Добавляли 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 300,92 мг, 1,041, 0,66 экв.) и карбонат калия (326,98 мг, 2,36 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC. Получали 60 мг чистого продукта (0,15 ммоль, выход 9,5%) (соед. 164, масса/заряд 399,01 [MН+]). Также извлекали 16 мг 4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-1-*N*-метилбензол-1,2-диамина (0,04 ммоль) (масса/заряд 399,01 [MН+]).

Стадия D



Морфолин-4-карбонилхлорид (12,4 мг, 0,083 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор 4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-1-*N*-метилбензол-1,2-диамина (30 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC. Получали 16,6 мг (0,032 ммоль, выход 42,9%) чистого продукта (соед. 176, масса/заряд 512,05 [MН+]).

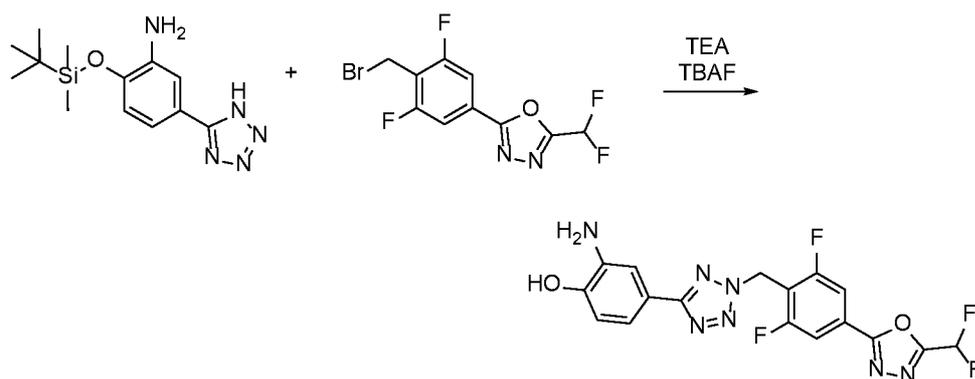
Пример 14. Синтез 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)фенилморфолин-4-карбоксилата (соед. 196) и 2-амино-4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенилморфолин-4-карбоксилата (соед. 160)

Стадия А



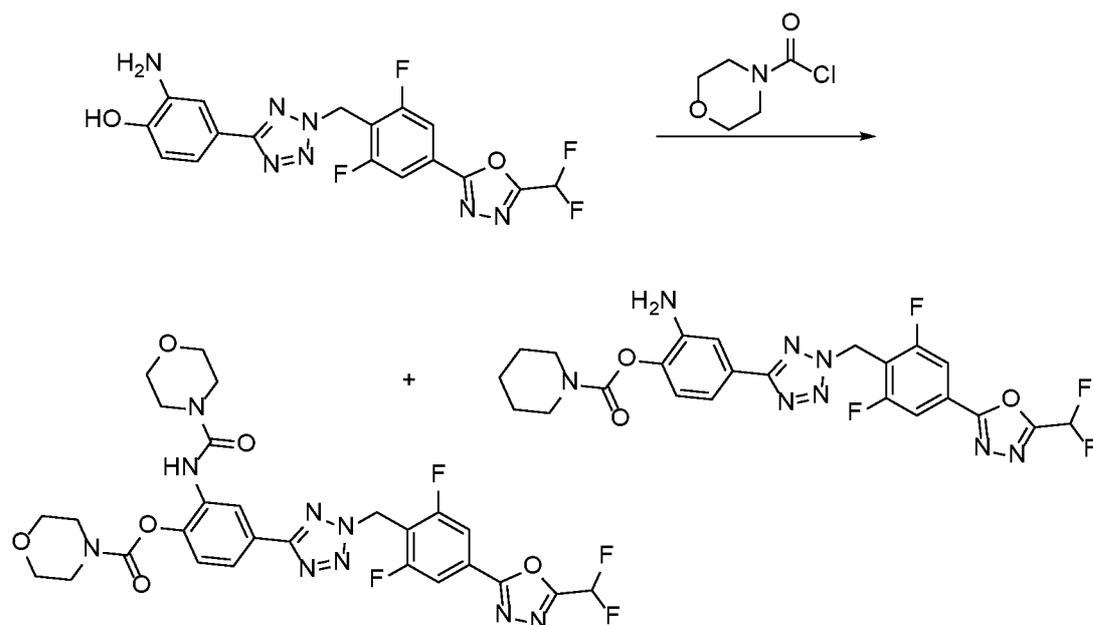
Раствор 2-амино-4-(2H-тетразол-5-ил)фенола (500 мг, 2,82 ммоль, 1 экв.), *трет*-бутилхлордиметилсилана (680,61 мг, 4,5 ммоль, 1,6 экв.) и имидазола (345,86 мг, 5,08 ммоль, 1,8 экв.) в DMF (4 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердый продукт (690 мг, 2,37 ммоль, выход 83,9%) фильтровали, промывали *n*-гексаном, высушивали и применяли без какой-либо очистки на следующей стадии.

Стадия В



2-[4-(Бромметил)-3,5-дифторфенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение С, 123 мг, 0,377 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в раствор 2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-5-(2H-тетразол-5-ил)анилина (100 мг, 0,343 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,096 мл, 0,686 ммоль, 2 экв.) в ацетонитриле (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 дней. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение и частичное удаление защитной группы с гидроксигруппы. Фторид тетрабутиламмония (54 мг, 0,206 ммоль, 0,6 экв.) добавляли в реакционную смесь. Наблюдали полное удаление защитной группы. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC. Получали 54 мг продукта (0,103 ммоль, выход 29,9%).

Стадия С



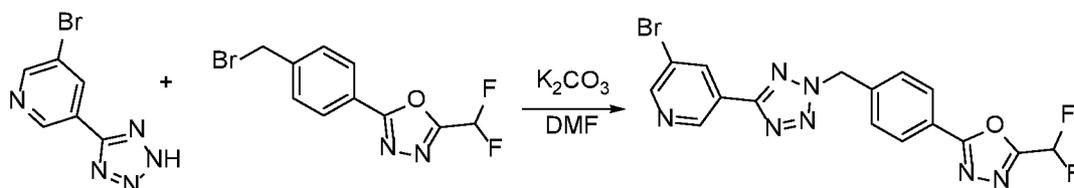
Морфолин-4-карбонилхлорид (23 мг, 0,154 ммоль, 1,2 экв.) по каплям добавляли в раствор 2-амино-4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]фенола (54 мг, 0,128 ммоль, 1 экв.) в пиридине (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение исходного материала. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC. Получали 6 мг [4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-2-(морфолин-4-карбониламино)фенил]-морфолин-4-карбоксилата (соед. 196, масса/заряд 535,0 [МН⁺]) и 9,7 мг [2-амино-4-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]фенил]-морфолин-4-карбоксилата (соед. 160, масса/заряд 647,99 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
2		500,06	95		534,97
25		499,0	98		519,13
31		457,17	268		591,07
71		483,05			

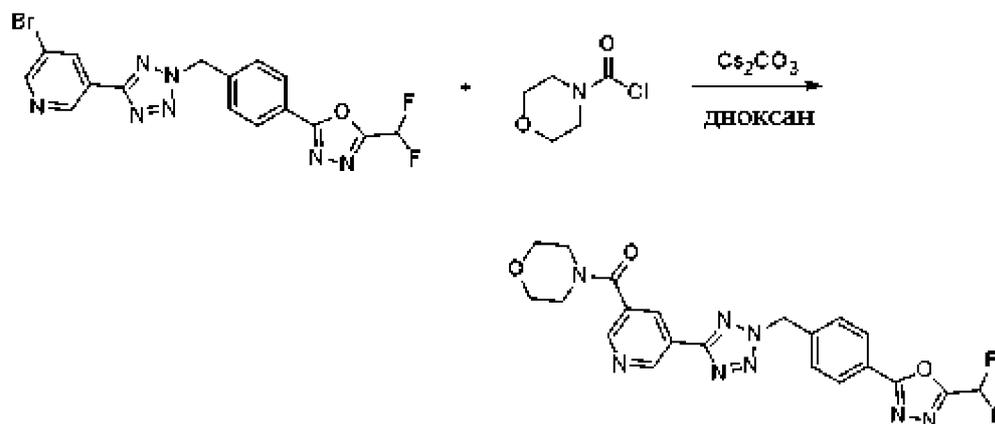
Пример 15. Синтез *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)морфолин-4-карбоксомида (соед. 199)

Стадия А



3-Бром-5-(2H-тетразол-5-ил)пиридин (200 мг, 0,885 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (244,59 мг, 1,77 ммоль, 2 экв.) суспендировали в DMF (3 мл). Через 15 мин. 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 281,37 мг, 0,973 ммоль, 1,1 экв.) добавляли в суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. В реакционную смесь добавляли воду и происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого продукта.

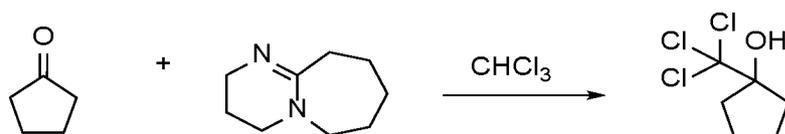
Стадия В



Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (23,73 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) и Xantphos (29,95 мг, 0,052 ммоль, 0,2 экв.) добавляли в раствор 2-[4-[[5-(5-бромпиридин-3-ил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (125 мг, 0,259 ммоль, 1 экв.), морфолин-4-карбоксиамида (67,44 мг, 0,518 ммоль, 2 экв.) и карбоната цезия (168,84 мг, 0,518 ммоль, 2 экв.) в дегазированном 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью Ag в течение 20 мин. и нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали на Celite®. Фильтрат дважды промывали водным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC в нейтральных условиях. Получали чистый продукт (масса/заряд 484,05 [MH⁺]) (2,3 мг, 0,004 ммоль, выход 1,65%).

Пример 16. Синтез 7'-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 27)

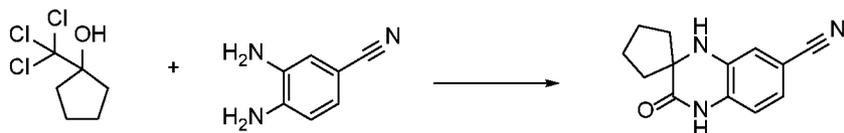
Стадия А



1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (8,9 мл, 60,03 ммоль, 1 экв.) по каплям добавляли в смесь циклопентанона (5 г, 60,03 ммоль, 1 экв.) и сухого хлороформа (9,7 мл, 120 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в

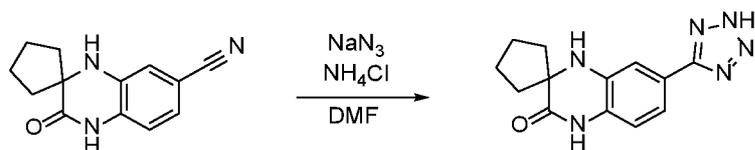
течение 48 ч., затем разбавляли дихлорметаном (25 мл), промывали с помощью 1 н. HCl, воды и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаточную темную жидкость применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия В



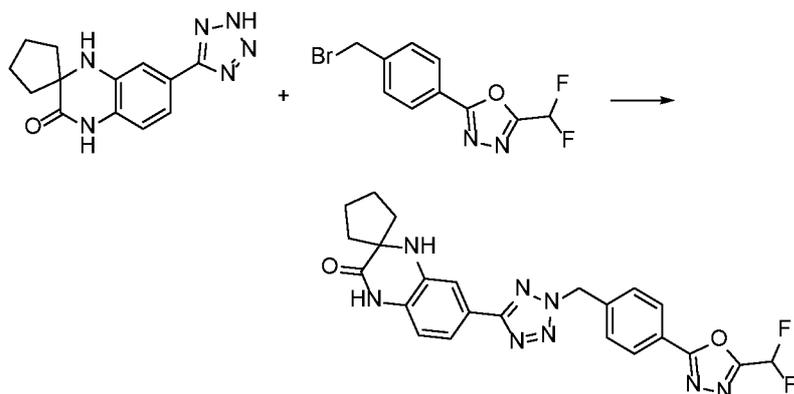
50% водный раствор гидроксида натрия (1,4 мл) по каплям добавляли в раствор 3,4-диаминобензонитрила (700 мг, 5,26 ммоль, 1 экв.), 1-(трихлорметил)циклопентан-1-ола (2,1 г, 10,5 ммоль, 2 экв.) и хлорида бензилтриэтиламмония (120,28 мг, 0,52 ммоль, 0,1 экв.) в DCM (40 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., а затем при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой до полного растворения. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 85:15 до 1:1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (изомерную структуру подтверждали с помощью NOESY).

Стадия С



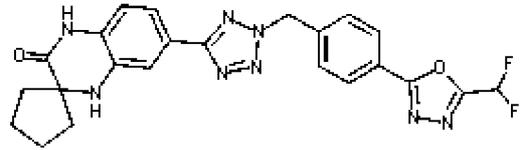
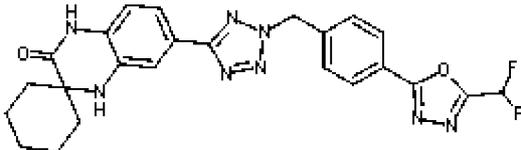
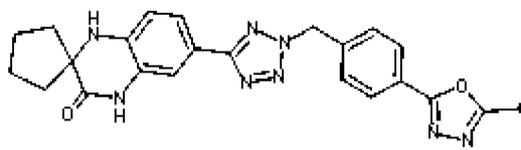
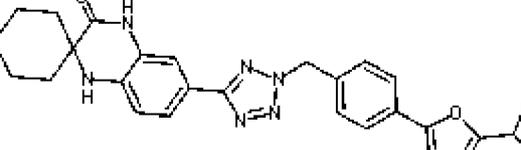
Смесь 2-оксоспиро[1,4-дигидрохиноксалин-3,1'-циклопентан]-6-карбонитрила (240 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), азиды натрия (137,3 мг, 2,11 ммоль, 2 экв.) и хлорида аммония (112,9 мг, 2,11 ммоль, 2 экв.) в DMF перемешивали при 100°C в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), затем этилацетат (15 мл). Слои разделяли. В водную фазу добавляли уксусную кислоту (300 мкл, 4 экв.) и через несколько минут происходило осаждение. Белое твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D



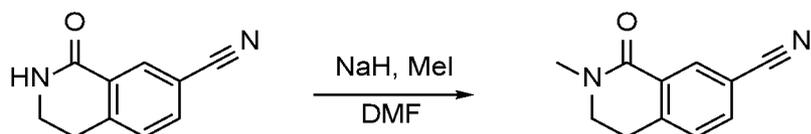
6-(2H-Тетразол-5-ил)спиро[1,4-дигидрохиноксалин-3,1'-циклопентан]-2-он (120 мг, 0,444 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (67,5 мг, 0,488 ммоль, 1,1 экв.) суспендировали в DMF (3 мл). Через 15 мин. 2-(4-(бромметил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 129 мг, 0,444 ммоль, 1 экв.) добавляли в суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. В реакционную смесь добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу несколько раз промывали водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. После концентрирования при пониженном давлении остаток (120 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с применением нейтральных условий. Чистый продукт (масса/заряд 480,12 [МН⁺]) выделяли в виде белого твердого вещества (26 мг, 0,054 ммоль, выход 12%).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН+]
110		478,9
157		492,18
195		478,97
209		493,17

Пример 17. Синтез 7-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-она (соед. 173)

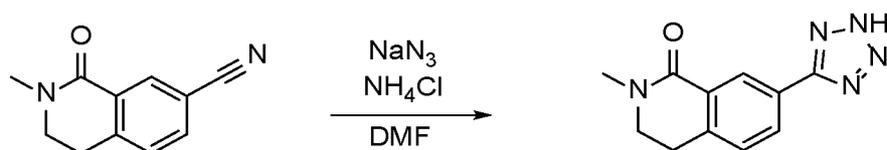
Стадия А



Гидрид натрия (69,69 мг, 1,74 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в раствор 1-оксо-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-7-карбонитрила (250 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл). Через 15 мин. метилиодид (0,18 мл, 2,9 ммоль, 2 экв.) добавляли в суспензию и темно-коричневую реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. В реакционную смесь добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Повышали основность

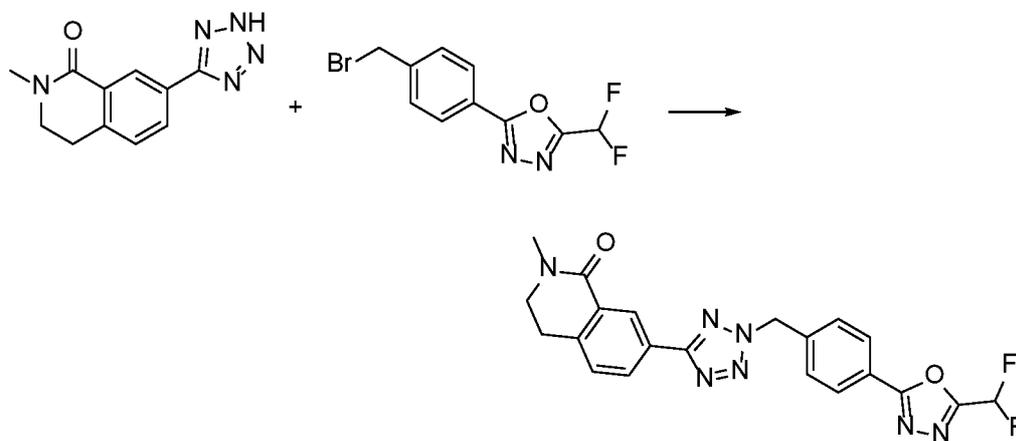
водного слоя (K_2CO_3) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия В



Смесь 2-метил-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-7-карбонитрила (234 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.), азиды натрия (163 мг, 2,51 ммоль, 2 экв.) и хлорида аммония (134 мг, 2,51 ммоль, 2 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при $100^\circ C$. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл), затем 1 н. HCl. Белое твердое вещество, которое осаждалось, фильтровали, промывали водой и высушивали. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

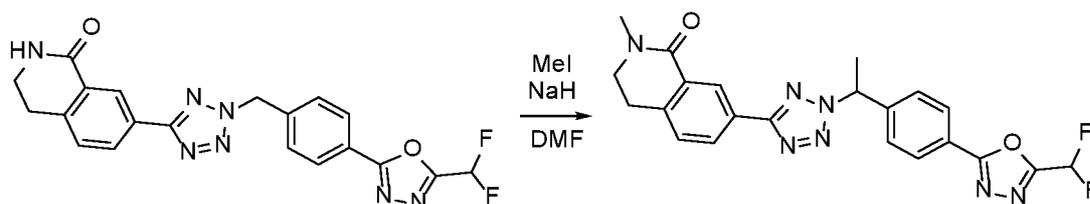
Стадия С



2-Метил-7-(2H-тетразол-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1-он (100 мг, 0,436 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (66 мг, 0,48 ммоль, 1,1 экв.) суспендировали в DMF (1,5 мл). Через 15 мин. 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 126 мг, 0,436 ммоль, 1 экв.) добавляли в суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. В реакционную смесь добавляли воду и продукт

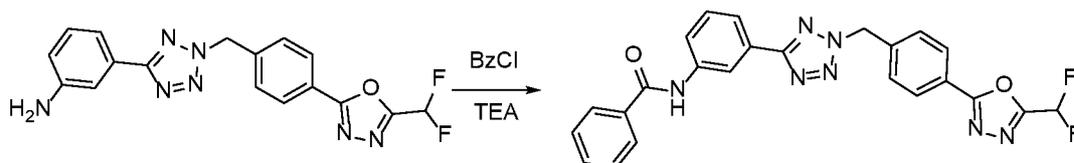
экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу несколько раз промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью препаративной HPLC с применением нейтральных условий. Чистый продукт (масса/заряд 438,07 [МН⁺]) выделяли в виде белого твердого вещества (95 мг, 0,217 ммоль, выход 50%).

Пример 18. Синтез 7-(2-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-2Н-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-она (соед. 229)



Гидрид натрия (5 мг, 0,124 ммоль, 1,05 экв.) добавляли в раствор 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-она (соед. 83, 50 мг, 0,118 ммоль, 1 экв.) в DMF при к. т. Через 30 мин. добавляли метилиодид (18 мг, 0,130 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Добавляли дополнительные 0,5 экв. гидрида натрия и 1 экв. метилиодида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т., а затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью NaHCO_3 (4 раза) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC и получали чистый продукт (масса/заряд 452,03 [МН⁺]) (4 мг, 0,008 ммоль, выход 6,5%).

Пример 19. Синтез N-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)фенил)бензамида (соед. 156)

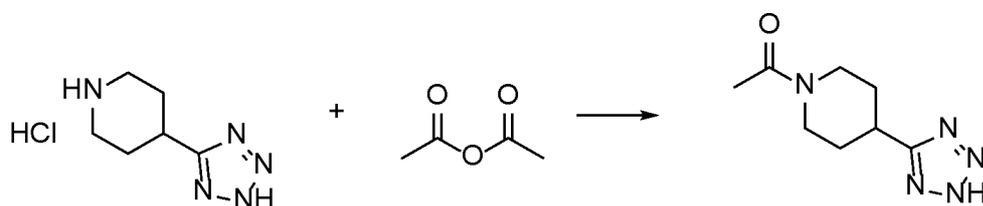


Бензоилхлорид (42 мг, 0,298, 1,1 экв.) и триэтиламин (0,046 мл, 0,325 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в раствор 3-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-

ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]анилина (соед. 129, 100 мг, 0,271 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем разбавляли водой. Происходило осаждение. Твердое вещество извлекали путем фильтрования и очищали с помощью препаративной HPLC. Получали чистый продукт (масса/заряд 474,12 [МН⁺]) (31 мг, 0,064 ммоль, выход 24%).

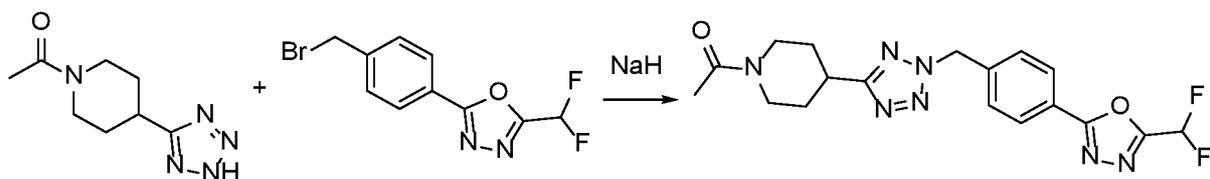
Пример 20. Синтез 1-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (соед. 257)

Стадия А



В раствор 4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидина гидрохлорида (125 мг, 0,659 ммоль, 1 экв.) в пиридине (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,075 мл, 0,791 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия В

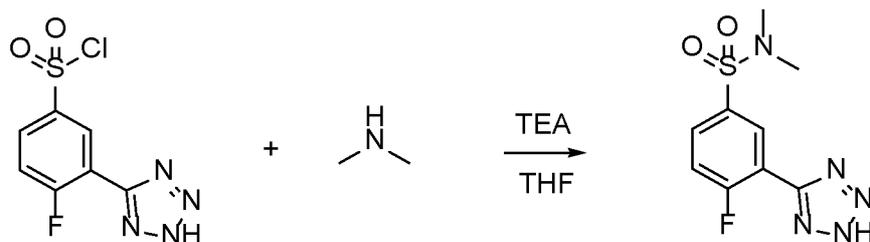


1-[4-(2H-Тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил]этанон (128 мг, 0,656 ммоль, 1 экв.) и гидрид натрия (65,6 мг, 1,64 ммоль, 2,5 экв.) суспендировали в DMF (2 мл) и перемешивали с получением прозрачного раствора. Затем добавляли 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 208,5 мг, 0,721 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали и очищали с помощью

препаративной HPLC. Получали чистый продукт (масса/заряд 404,25 [MH⁺]) (16,6 мг, 0,041 ммоль, выход 6,2%).

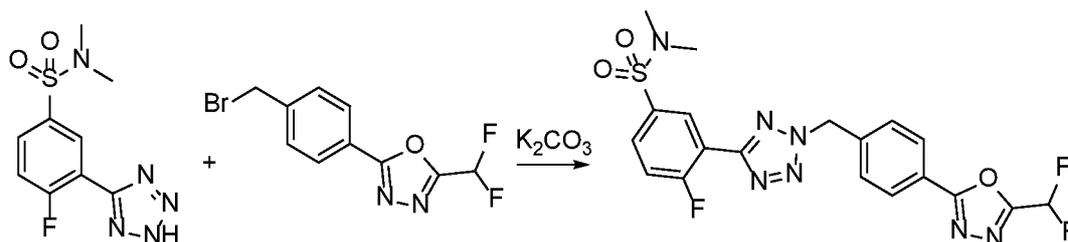
Пример 21. Синтез 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-4-фтор-N,N-диметилбензолсульфонамида (соед. 163)

Стадия А



Диметиламин (0,21 мл, 0,419 ммоль, 1,1 экв.) по каплям добавляли при -20°C в раствор 4-фтор-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонилхлорида (100 мг, 0,381 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,58 мл, 0,419 ммоль, 1,1 экв.) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при -20°C, затем нагревали до 0°C. Через 1 ч. с помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия В

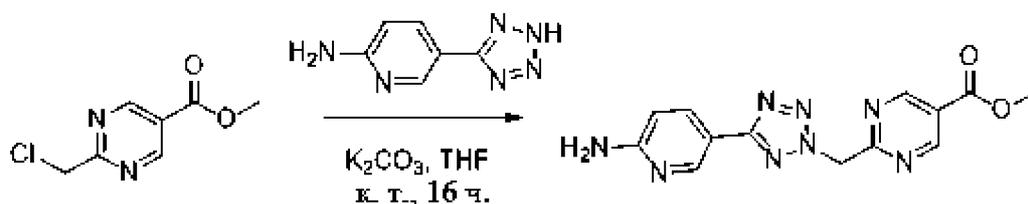


4-Фтор-N,N-диметил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид (60 мг, 0,221 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (61,14 мг, 0,442 ммоль, 2 экв.) суспендировали в DMF (2 мл). Через 30 мин. 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 63,94 мг, 0,221 ммоль, 1 экв.) добавляли в суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS

наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOH, промывали с помощью NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого продукта (24 мг, 0,05 ммоль, выход 25%, масса/заряд 479,93 [MH⁺]).

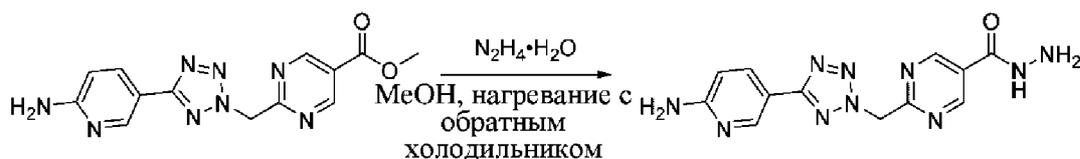
Пример 22. Синтез *N*-(5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 68)

Стадия А



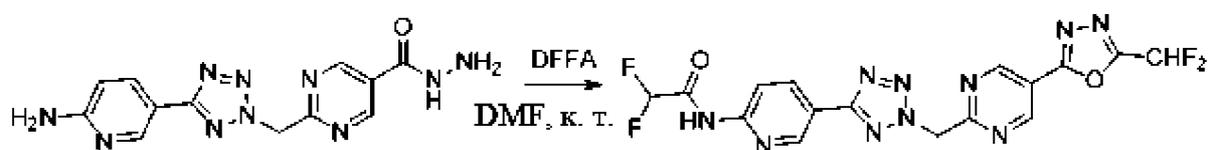
Гидрид натрия (1,7 экв.) добавляли в раствор 5-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) в 2 мл THF при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Метил-2-(хлорметил)пиримидин-5-карбоксилат (1 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при к. т. в течение ночи. Превращение отслеживали с помощью LC-MS с обнаружением образования как 2,5-, так и 1,5-замещенных региоизомеров. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (4 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, выпаривали и высушивали под вакуумом с получением практически чистого соединения (77 мг, 0,25 ммоль, выход 80%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. С помощью ЯМР было определено соотношение региоизомеров, составляющее 9:1.

Стадия В



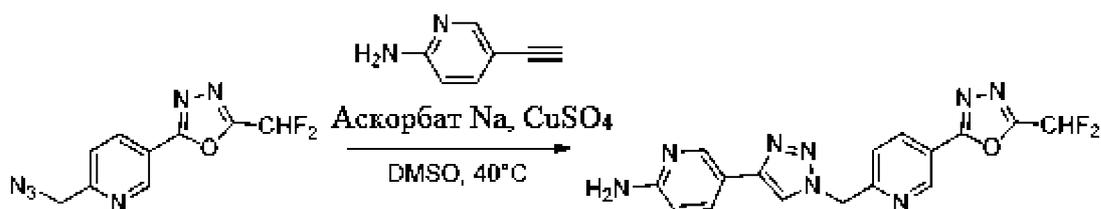
Суспензию метил-2-[[5-(6-аминопиридин-3-ил)тетразол-2-ил]метил]пиримидин-5-карбоксилата (75 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и моногидрата гидразина (5 экв.) в MeOH (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 6 ч. С помощью TLC наблюдали полное превращение в требуемый продукт (DCM/MeOH 95:5) и подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом и повторно выпаривали из ацетонитрила с получением целевого соединения (75 мг, 0,24 ммоль, выход 100%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С



Дифторуксусный ангидрид (1 экв.) добавляли порциями в раствор 2-((5-(6-аминопиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)пиримидин-5-карбогидразида (75 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл). Через 30 мин. весь исходный материал превращался в промежуточное соединение с раскрытым циклом, представляющее собой дифторацетилгидразид. Циклизацию оксадиазольного кольца и сопутствующее ацилирование аминопиридина проводили путем добавления порциями дополнительного количества дифторуксусного ангидрида (4 x 1 экв.) с отслеживанием превращения с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (4 раза) и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, выпаривали и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC, таким образом получая чистое целевое соединение (25 мг, 0,056 ммоль, выход 23%, масса/заряд 451,10 [MН⁺]).

Пример 23. Синтез 5-(1-((5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-амина (соед. 5)



Пентагидрат сульфата меди(II) (19 мг, 0,3 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (25 мг, 0,5 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(6-(азидометил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение F, 70 мг, 0,279 ммоль, 1,1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (30 мг, 0,251 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC без любой дополнительной обработки. После выпаривания фракций получали 45 мг целевого соединения (0,122 ммоль, выход 48%) в виде грязно-белого твердого вещества (масса/заряд 371,11 [MH⁺]).

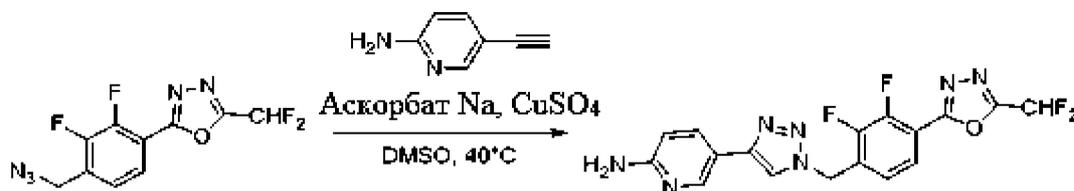
Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
6		483,11	179		524,22
44		419,7	180		397,4
52		370,7	183		527,6
63		531,3	192		369,06

67		431,6	217		476,6
70		447,12	233		384,06
92		487,4	239		598,6
105		405,12	241		387,3
121		369,06	248		372
122		396,06	275		439,1*
131		385,14	280		385,6
138		533,6	281		397,14
139		411,12	282		488,28
146		495,36	283		521,9
169		580,6	296		405,06
175		464,3	297		405,06

* Наблюдали $[M+ACN+H]^+$.

Пример 24. Синтез 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 21)



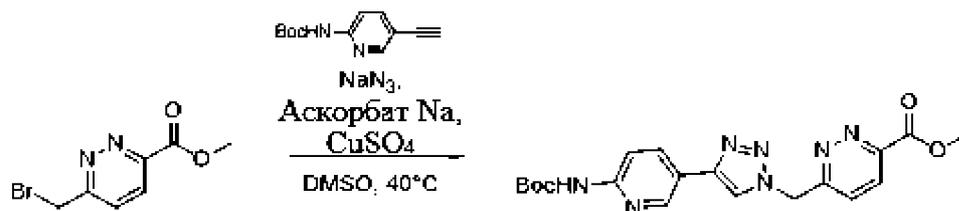
Пентагидрат сульфата меди(II) (4 мг, 0,1 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (16 мг, 0,5 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-2,3-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение Н, 48 мг, 0,168 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (20 мг, 0,168 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC без любой дополнительной обработки. После выпаривания фракций получали 19 мг целевого соединения (0,05 ммоль, выход 28%) в виде грязно-белого твердого вещества (масса/заряд 406,10 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этим же путем синтеза.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
15		388,7	73		406,12
16		500,5	78		518,11
39		406,5	114		433,4
42		406,09	134		404,4
47		500,3	214		527,4
48		388,12			

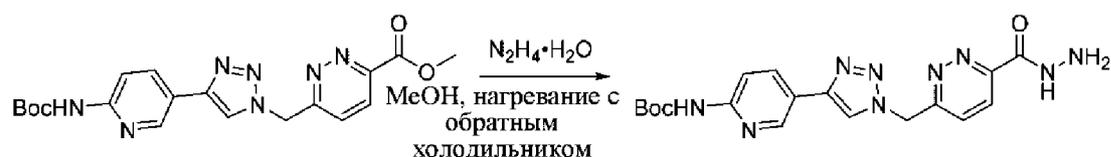
Пример 25. Синтез 5-(1-((6-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 198)

Стадия А



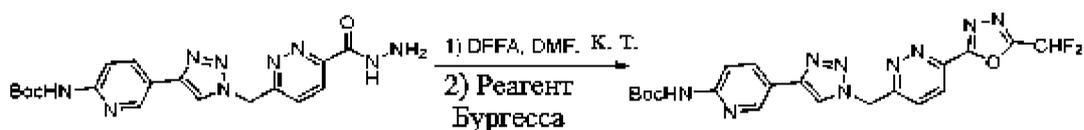
0,5 М водн. раствор пентагидрата сульфата меди(II) (234 мкл, 0,3 экв.) и 1,0 М водн. раствор L-аскорбата натрия (195 мкл, 0,5 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор метил-6-(бромметил)пиридазин-3-карбоксилата (1 экв.), *tert*-бутил-(5-этинилпиридин-2-ил)карбамата (85 мг, 0,389 ммоль, 1 экв.) и азид натрия (1,1 экв.) в DMSO (2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Дополнительные 0,4 экв. метил-6-(бромметил)пиридазин-3-карбоксилата добавляли в течение 2 ч. для достижения полного превращения, что отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (3 раза) и солевого раствора, высушивали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток применяли на следующей стадии без очистки (115 мг, 0,28 ммоль, выход 72%).

Стадия В



Суспензию метил-6-((4-(6-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридазин-3-карбоксилата (115 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и моногидрата гидразина (5 экв.) в MeOH (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и повторно выпаривали с ацетонитрилом с получением целевого соединения в виде грязно-белой суспензии (115 мг, 0,28 ммоль, выход 100%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

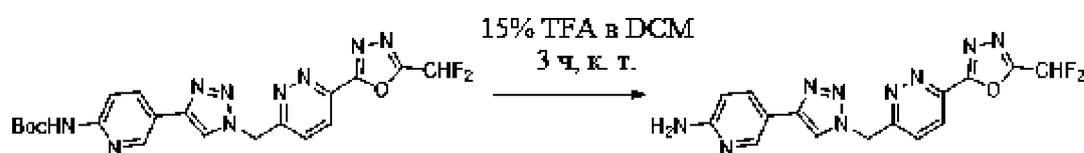
Стадия С



Дифторуксусный ангидрид (3 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил(5-(1-((6-(гидразинкарбонил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (35 мг, 0,085 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл). Через 30 мин. весь исходный материал превращался в промежуточное соединение с раскрытым циклом. Некоторые

соединения без защитной группы Вос/дифторацелированные соединения вступали в побочную реакцию. Циклизацию проводили путем добавления реагента Бургесса (3 экв. + 1 экв. до завершения) с отслеживанием превращения с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (4 раза) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , выпаривали и высушивали под вакуумом. Полученное практически чистое целевое соединение (22 мг, 0,047 ммоль, выход 54%) могли применять на следующей стадии без очистки.

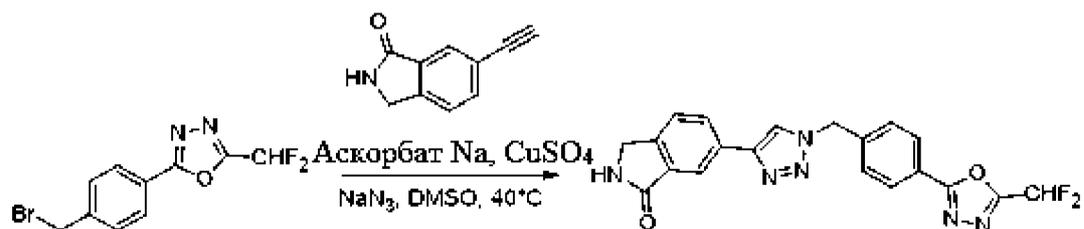
Стадия D



Раствор *трет*-бутил(5-(1-((6-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (15 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) и TFA (50 мкл) в DCM (300 мкл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (дважды) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Целевое соединение (3 мг, 0,007 ммоль, выход 22%) получали в виде белого твердого вещества (масса/заряд 372,11 [MН⁺]).

Пример 26. Синтез 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1-она (соед. 109)

Стадия А



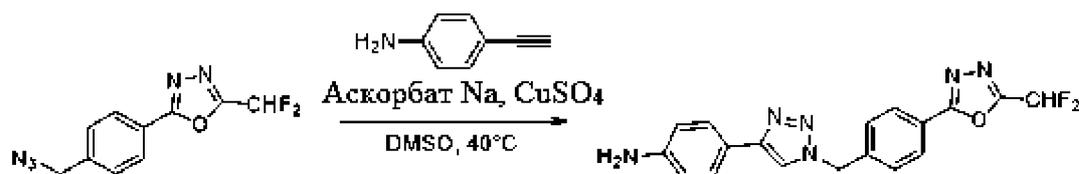
0,5 М водн. раствор пентагидрата сульфата меди(II) (572 мкл, 0,3 экв.) и 1,0 М водн. раствор L-аскорбата натрия (477 мкл, 0,5 экв.) добавляли в перемешиваемый раствор 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение В, 1 экв.), 6-этинил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (150 мг, 0,954 ммоль, 1 экв.) и азида натрия (1 экв.) в DMSO (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и осадок отфильтровывали. Очистка с помощью препаративной HPLC (C18, вода/ACN) обеспечивала получение продукта с выходом 32% (132 мг, 0,32 ммоль, масса/заряд 409,11 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
34		435,09	362		373,14
37		412,04	381		407,86
53		386,05	385		407,95
74		396,01	389		471,15
85		360,97	390		453,17
115		370,5	391		471,16
142		434,5	392		471,18
304		389,01	393		453,15
356		372,19			

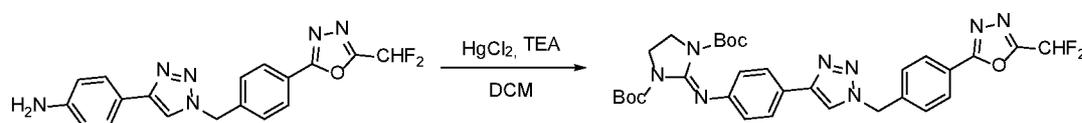
Пример 27. Синтез *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 10)

Стадия А



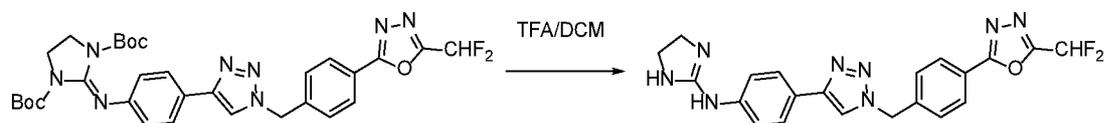
Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G) (60 мг, 0,239 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амина (36 мг, 0,311 ммоль, 1,3 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Воду добавляли в реакционную смесь, которую затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии (84 мг, 0,228 ммоль, выход 95%).

Стадия В



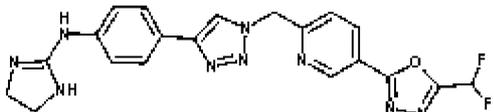
Хлорид ртути(II) (1,1 экв.) добавляли в раствор 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (84 мг, 0,228 ммоль, 1 экв.), *N,N'*-ди(трет-бутоксикарбонил)имидазолидин-2-тиона (1 экв.) и триэтиламина (1,3 экв.) в 1 мл DCM при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM, фильтровали и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии (145 мг, 0,228 ммоль, выход 100%).

Стадия С



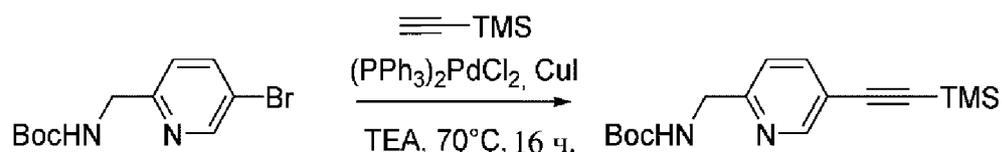
Ди-*трет*-бутил-2-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилата (145 мг, 0,228 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DCM и добавляли TFA (20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Во время промывания соевым раствором происходило осаждение. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением целевого соединения (55 мг, 0,121 ммоль, выход 53%, масса/заряд 436,95 [MН⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН ⁺]
24		437,96

Пример 28. Синтез (5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамина (соед. 155)

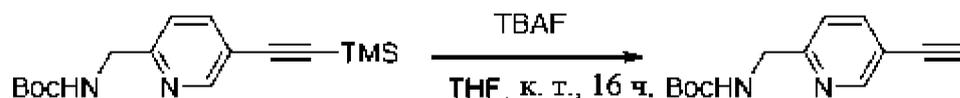
Стадия А



трет-Бутил-((5-бромпиридин-2-ил)метил)карбамат (500 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) растворяли в триэтиламинe (9,7 мл, 40 экв.) и полученную смесь дегазировали. Затем этинил(триметил)силан (1,2 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую дегазировали. Добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,02 экв.) и йодид меди(I) (0,04 экв.) и после дегазирования реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли на

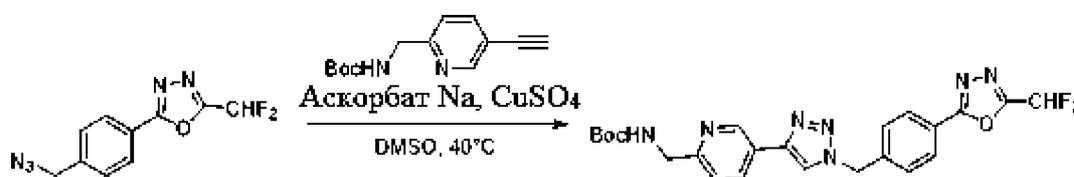
следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (530 мг, 1,74 ммоль, выход 100%).

Стадия В



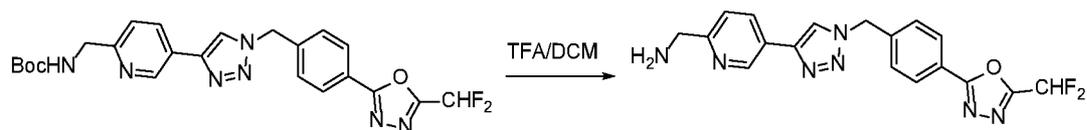
tert-Бутил-((5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (530 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл THF. Добавляли фторид тетрабутиламмония (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0–1% MeOH/DCM) с получением чистого продукта (305 мг, 1,31 ммоль, выход 74%).

Стадия С



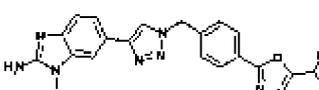
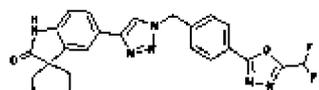
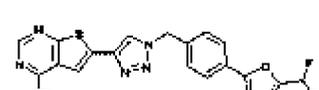
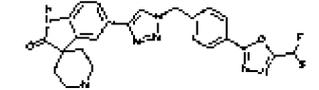
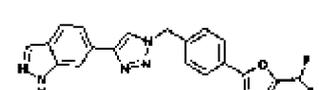
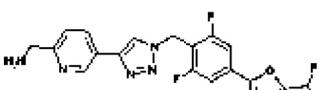
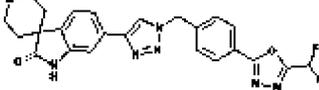
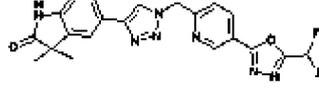
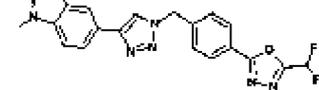
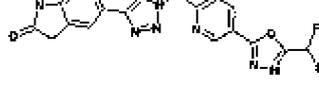
Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-фенил)-5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение G, 16 мг, 0,062 ммоль, 1,1 экв.) и *tert*-бутил-*N*-[(5-этинилпиридин-2-ил)метил]карбамата (13 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.) в 300 мкл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. В реакционную смесь добавляли воду и проводили экстракцию с помощью МТВЕ. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (23 мг, 0,043 ммоль, выход 76%).

Стадия D



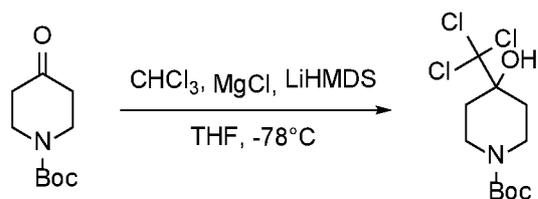
tert-Бутил-((5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (23 мг, 0,043 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DCM и добавляли TFA (20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением целевого соединения (6,1 мг, 0,016 ммоль, выход 30%, масса/заряд 384,2 [MH⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этим же путем синтеза.

Соед.	Структура	Масса заряд [MH+]	Соед.	Структура	Масса заряд [MH+]
14		426,92	168		423,6
46		478,07	178		427,4
81		463,5	216		577,78
84		421,3	222		393,99
101		420	245		437,5
132		426,4	317		422,02
161		477,97	324		438,01
162		437,7	325		410

Пример 29. Синтез 7'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 36)

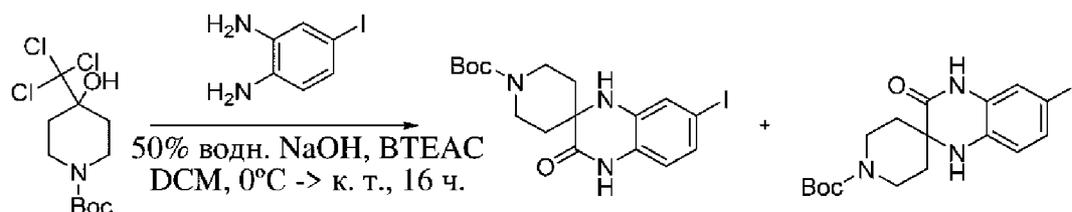
Стадия А



Хлороформ (3 экв.) добавляли в смесь 1-Вос-пиперидин-4-она (1 г, 5 ммоль, 1 экв.) и хлорида магния (3 экв.) в 15 мл THF. Реакционную смесь охлаждали на бане со смесью сухой лед/ацетон. По каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (1,5 экв., 1 М раствор) в течение 10 минут, при этом поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -72°C . Реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение ночи, а затем обеспечивали нагревание до к. т. Реакционную смесь осторожно гасили водой, затем разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 3:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (956 мг, 2,99 ммоль, выход 59%).

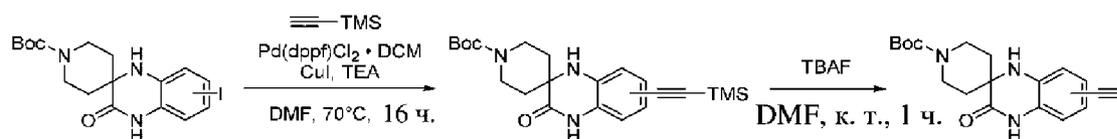
Стадия В



tert-Бутил-4-гидрокси-4-(трихлорметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,3 экв.), 4-йодбензол-1,2-диамин (540 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.) и хлорид бензилтриэтиламмония (0,1 экв.) растворяли в DCM в атмосфере аргона. Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли гидроксид натрия (5 экв., 50% водн. раствор). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., а затем обеспечивали достижение к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (до растворения всего твердого вещества) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 8:2 до 1:1) с получением бежевого твердого вещества (763 мг, 1,67 ммоль, выход 72%, смесь изомеров).

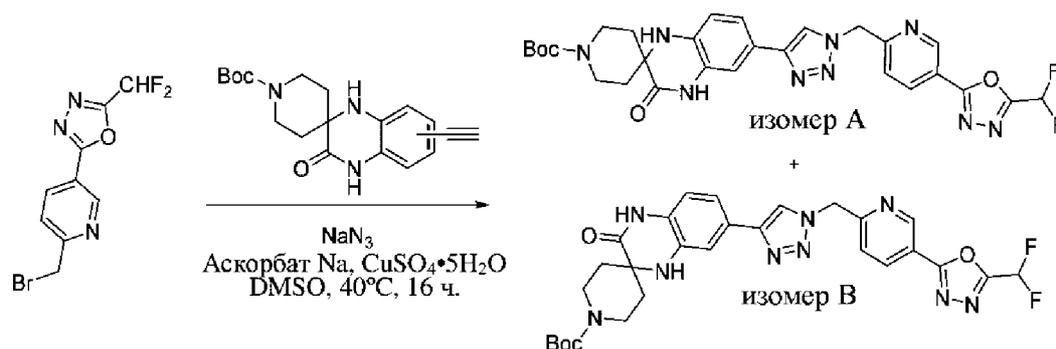
Стадия С



Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (0,05 экв.) и йодид меди(I) (0,1 экв.) добавляли в раствор *трет*-бутилод-3-оксоспиро[1,4-дигидрохиноксалин-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (480 мг, 1,08 ммоль, 1 экв., смесь 6-йод- и 7-йод-изомеров) в 5 мл DMF. Смесь продували с помощью Ar. Добавляли этинил(триметил)силан (1,5 экв.) и триэтиламин (1,1 экв.). Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Наблюдали полное превращение в промежуточное соединение с защитной группой триметилсилила.

По каплям добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением смеси продуктов в виде желтого твердого вещества (414 мг, 1,17 ммоль, выход 69%).

Стадия D

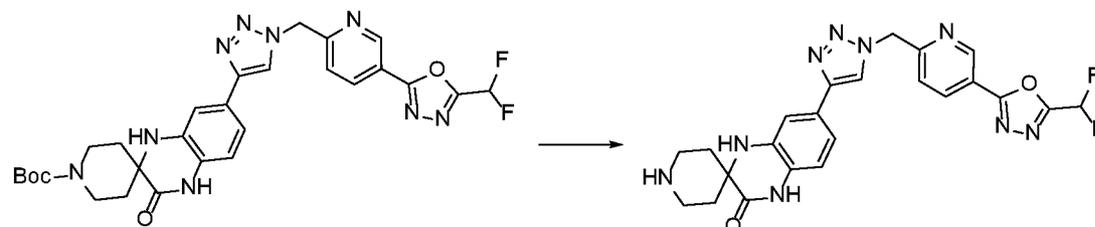


трет-Бутил-этинил-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоль, 1 экв., смесь 6'-этинил- и 7'-этинил-изомеров), 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 1 экв.) и азид натрия (1 экв.) растворяли в 2,5 мл DMSO. Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,3 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 0,2 М водный раствор) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Таким образом, полученное неочищенное желтое твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc от 1:1 до 5:95). Получали разделенные изомеры в виде белых твердых веществ.

Изомер А: 80 мг, 0,13 ммоль;

изомер В: 118 мг, 0,2 ммоль.

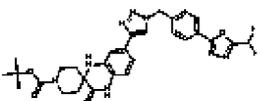
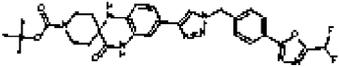
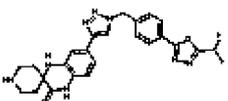
Стадия Е



трет-Бутил-7'-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилат (изомер В из предыдущей стадии, 118 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в

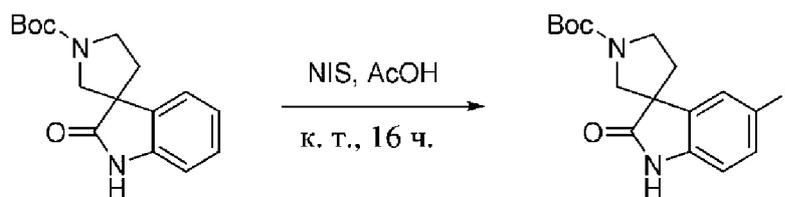
1,5 мл DCE и добавляли TFA (12 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле и концентрировали при пониженном давлении (3 раза). Полученный темно-красный маслянистый остаток очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением продукта в виде белого твердого вещества (8 мг, 0,016, выход 8%). Структуру данного соединения подтверждали с помощью NOESY (масса/заряд 494,08 [MH⁺]).

Следующие соединения синтезировали согласно этому же пути синтеза.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
41		494,09	277		493,15
268		593,2	279		592,98
271		493,18			

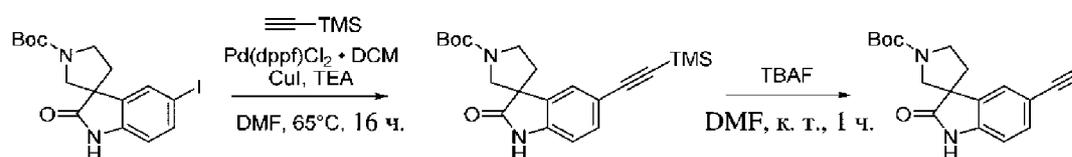
Пример 30. Синтез 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (энантиомер В) (соед. 274), *трет*-бутил-5-[1-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-1,2-дигидроспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (энантиомер А) (соед. 265) и *трет*-бутил-5-[1-({5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-оксо-1,2-дигидроспиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (энантиомер В) (соед. 266)

Стадия А



Смесь *tert*-бутил-2-окоспиро[1H-индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (1,15 г, 4 ммоль, 1 экв.) и *N*-йодсукцинимиды (1,2 экв.) в уксусной кислоте (7 мл) перемешивали в атмосфере аргона при к. т. в течение ночи. Превращение отслеживали с помощью LC-MS. В реакционную смесь добавляли воду и происходило осаждение. Продукт экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали с помощью 10% водн. раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и солевого раствора. Органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением плотного желтого масла (1,66 г, 4 ммоль, выход 100%), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия В



Комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (0,05 экв.) и йодид меди(I) (0,1 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-5-йод-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (1,66 г, 4 ммоль, 1 экв.) в 8 мл DMF. Смесь продували с помощью Ar. Добавляли этинил(триметил)силан (1,5 экв.) и триэтиламин (1,1 экв.). Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Наблюдали полное превращение в промежуточное соединение с защитной группой триметилсилана.

По каплям добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (1,05 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 3:1 до 1:1) с

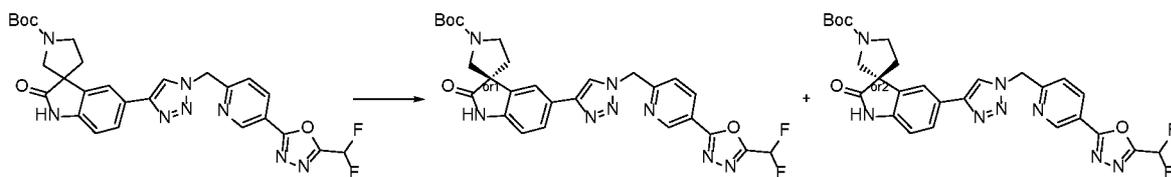
получением продукта в виде желтого твердого вещества (504 мг, 1,61 ммоль, выход 40%).

Стадия С



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,12 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 0,25 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(6-(азидометил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение F, 153 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-5-этинил-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (190 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.) в 2 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 1:2 до 1:9) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (240 мг, 0,42 ммоль, выход 70%).

Стадия D

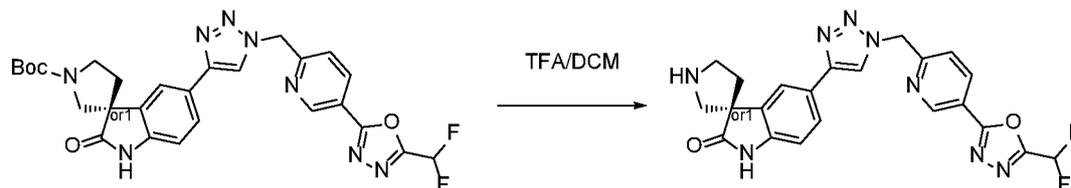


трет-Бутил-5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (123 мг, 0,21 ммоль) растворяли до 20 мг/мл в MeOH, а затем очищали с помощью SFC. Затем объединенные фракции каждого из энантиомеров выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Затем полученные твердые вещества высушивали в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар до постоянного веса с получением чистых энантиомеров в виде бесцветных стекол.

(Энантиомер А): соед. 256 (49 мг, 0,087 ммоль, э. и. 99,4%, масса/заряд 565,20 [МН⁺]);

(энантиомер В): соед. 266 (50 мг, 0,087 ммоль, э. и. 98,2%, масса/заряд 565,23 [МН⁺]);

Стадия Е



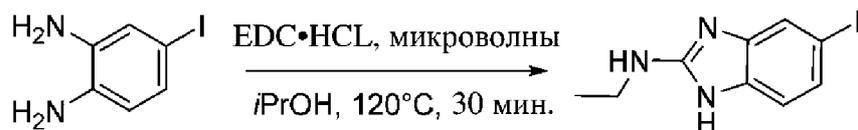
трет-Бутил-5-(1-((5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат (энантиомер В, 50 мг, 0,089 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл DCE и добавляли TFA (12 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный, таким образом, остаток растворяли в ацетонитриле и концентрировали при пониженном давлении (3х). Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением продукта в виде белого твердого вещества (8 мг, 0,017 ммоль, выход 19%, масса/заряд 465,01 [МН⁺]).

Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [МН ⁺]
28		465,02	177		564,02
49		463,94	273		465,1

Пример 31. Синтез 5-(1-((5-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-этил-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-амин (соед. 18)

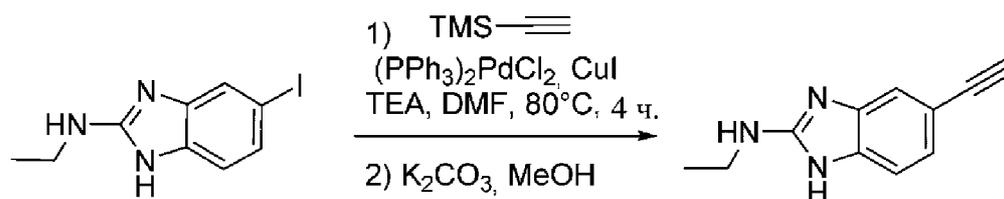
Стадия А



4-Йодбензол-1,2-диамин (600 мг, 2,56 ммоль, 1 экв.) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,1 экв.) растворяли в 15 мл изопропанола и перемешивали в течение 30 мин. при 120°C под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (2x) и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (730 мг, 2,54 ммоль, выход 99%).

Следующую стадию начинали с использованием неочищенного продукта.

Стадия В

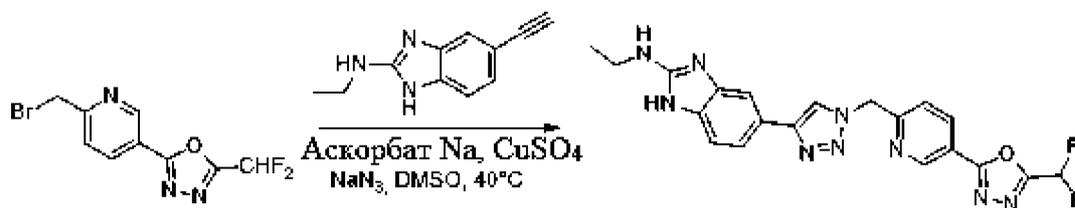


N-этил-5-йод-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (730 мг, 2,54 ммоль, 1 экв.) и этинил(триметил)силан (1,5 экв.) растворяли в растворе триэтиламина (2 экв.) в DMF (8 мл). Смесь дегазировали с помощью Ag, добавляли йодид меди (0,1 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (0,1 экв.). Реакционную смесь снова дегазировали, нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в промежуточное соединение с защитной группой TMS. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и выпаривали в присутствии силикагеля (15 г). Промежуточный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0–5% MeOH/DCM, метод сухого ввода образца).

Очищенное промежуточное соединение растворяли в MeOH и добавляли карбонат калия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем MeOH выпаривали, остаток суспендировали в EtOAc и фильтровали. Требуемый продукт

находился в фильтрате, который концентрировали до сухого состояния с получением продукта (430 мг, 2,32 ммоль, выход 91%).

Стадия С



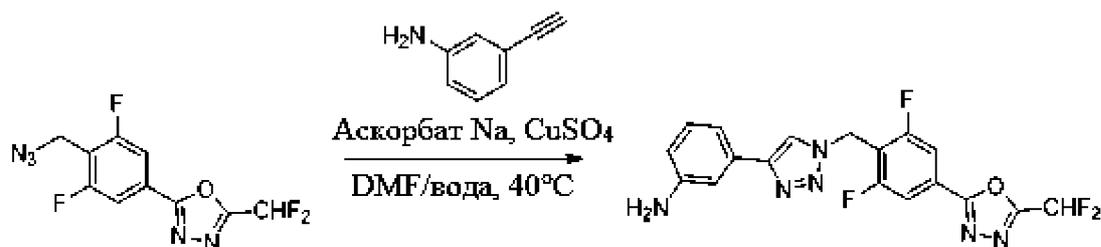
N-Этил-5-этинил-1H-бензимидазол-2-амин (80 мг, 0,432 ммоль, 1 экв.), 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 125 мг, 0,432 ммоль, 1 экв.) и азид (1 экв.) растворяли в DMSO. Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,12 М водный раствор) и *L*-аскорбат натрия (0,4 экв., 0,25 М водный раствор) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (С-18, нейтральные условия) без какой-либо обработки с получением 18,6 мг чистого продукта (0,042 ммоль, выход 10%, масса/заряд 438,12 [МН⁺]).

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
60		437,09

Пример 32. Синтез 2-амино-*N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамида (соед. 144) и *трет*-бутил-(2-((3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (соед. 172)

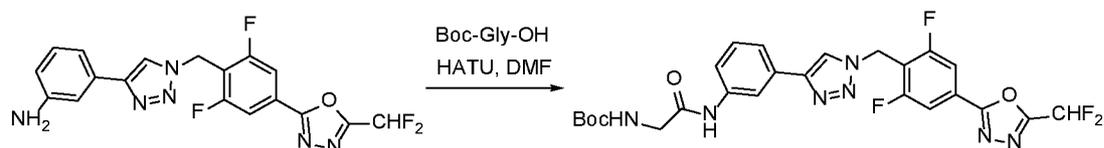
Стадия А



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,05 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,25 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-2,3-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение I, 1,1 экв.) и 3-аминофенилацетилена (145 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) в 5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала.

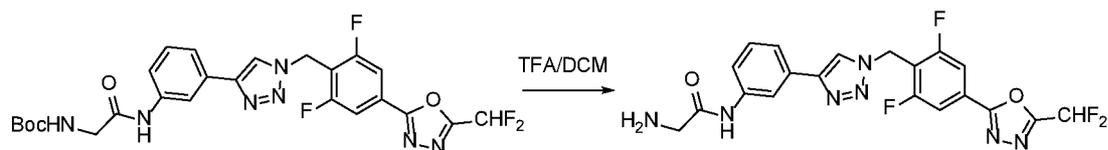
Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта в виде раствора в DMF, который применяли на следующей стадии.

Стадия B



Вос-глицин (3 экв.) и HATU (3 экв.) перемешивали в течение 30 мин. в 2,5 мл DMF. Затем добавляли 3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]анилин (0,618 ммоль, 1 экв., 0,25 М раствор в DMF). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические фазы высушивали над MgSO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0–2% MeOH/DCM) (соед. 172, 87 мг, 0,155, выход соед. 25%, масса/заряд 561,68 [MH⁺])

Стадия C

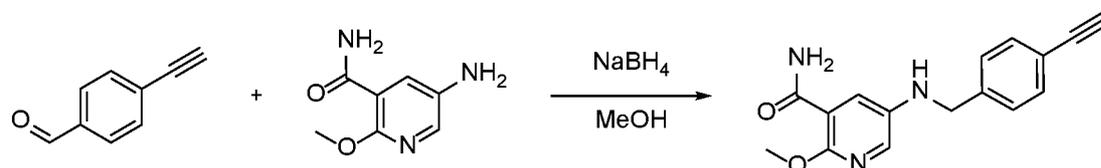


tert-Бутил-*N*-[2-[3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]анилино]-2-оксоэтил]карбамат (80 мг, 0,142 ммоль 1 экв.) растворяли в 6 мл DCM, затем добавляли TFA (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью р-TLC (4–6% MeOH/DCM) (17 мг, 0,036 ммоль, выход 25%, масса/заряд 461,95 [MН⁺]).

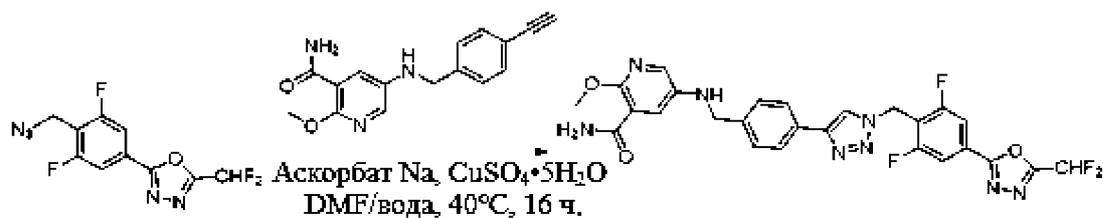
Пример 33. Синтез 5-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамида (соед. 154)

Стадия А



4-Этинилбензальдегид (60 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) и 5-амино-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (1,1 экв.) растворяли в 20 мл MeOH. Смесь перемешивали в течение ночи до выявления с помощью LC-MS полного превращения в соответствующий имин. Добавляли порциями боргидрид натрия (12 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали, растворяли в EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические фазы высушивали и выпаривали с получением неочищенного продукта который очищали с помощью р-TLC (0–4% MeOH/DCM) (28 мг, 0,1 ммоль, выход 22%).

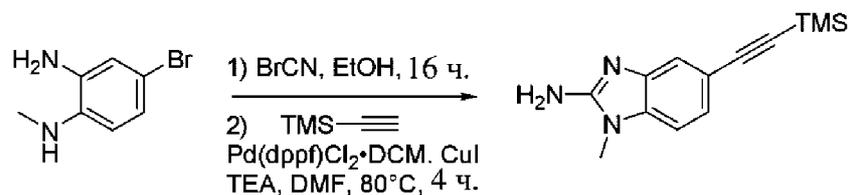
Стадия В



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,01 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,05 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-2,3-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение I, 1,1 экв.) и 5-((4-этинилбензил)амино)-2-метоксиникотинамида (28 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в 2 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Органические фазы объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью р-TLC (2% MeOH/DCM), а затем с помощью препаративной HPLC (0,1% FA/ACN/вода, C-18) после выпаривания фракций обеспечивали получение 9 мг целевого соединения (0,02 ммоль, выход 17%) в виде грязно-белого твердого вещества (масса/заряд 569,20 [МН⁺]).

Пример 34. Синтез 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 17)

Стадия А

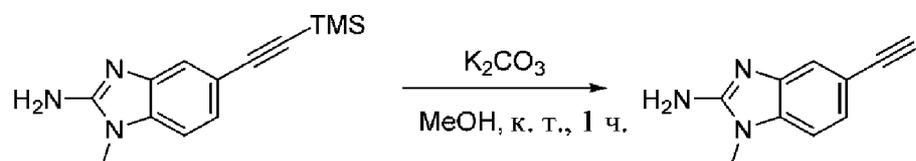


4-Бром-1-N-метилбензол-1,2-диамин (500 мг, 2,49 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл EtOH. Добавляли бромид цианогена (1,1 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь концентрировали и высушивали при пониженном давлении.

Неочищенное промежуточное соединение и этинил(триметил)силан растворяли в растворе триэтиламина (1,6 экв.) в DMF (7 мл) и полученную смесь дегазировали с

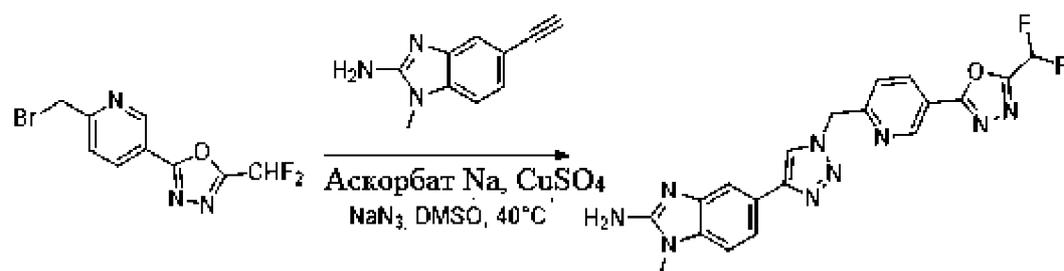
помощью Ag. Добавляли йодид меди (0,1 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,1 экв.). Реакционную смесь снова дегазировали, а затем перемешивали при 80°C в течение 4 ч. В соответствии с LC-MS в основном образовывался требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и выпаривали в присутствии 40 г силикагеля. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (0–5% MeOH/DCM, метод сухого ввода образца) обеспечивала получение 137 мг продукта (0,53 ммоль, выход 22%).

Стадия В



1-Метил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (137 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл MeOH и добавляли карбонат калия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли путем выпаривания, остаток суспендировали в EtOAc и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением продукта (76 мг, 0,44 ммоль, выход 83%).

Стадия С



5-Этинил-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (76 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 129 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) и азид натрия (1 экв.) растворяли в 2 мл DMSO. Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,09 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 0,18 М водный раствор) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (C-18,

нейтральные условия) без какой-либо обработки с получением 36 мг чистого продукта (0,085 ммоль, выход 19%, масса/заряд 423,95 [МН⁺]).

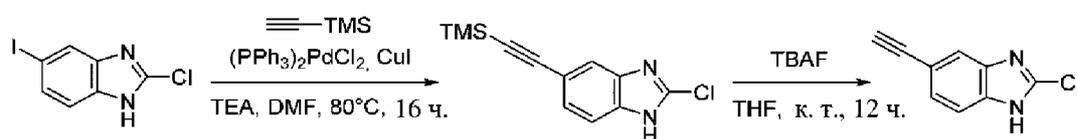
Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
1		427,21	376		429,16
3		427,4	382		446,13
19		479,02	378		441,18
23		423,5	384		463,85
26		464,09	386		462,84
123		464,4	415		463,85
339		444,03	416		444,86
340		460,11	387		438,92
341		462,34	399		485,17
342		445,15	402		467,18
343		462,13	404		454,15

344		457,11	405		438,16
345		459,11	406		456,12
346		441,19	417		445,12
347		444,15	418		439,19
349		442,43	433		457,16
350		459,07	434		455,14
351		428,3			

Пример 35. Синтез 4-(5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)морфолина (соед. 174)

Стадия А

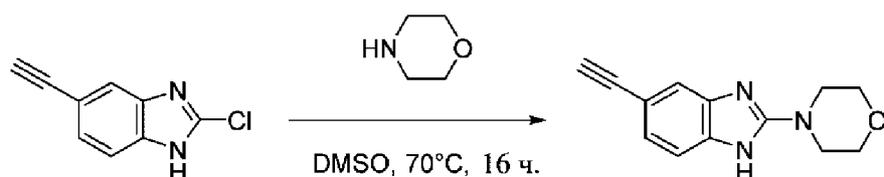


2-Хлор-5-йод-1H-бензимидазол (500 мг, 1,8 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силан (1,2 экв.) и триэтиламин (1,5 экв.) растворяли в 5 мл DMF и полученную смесь дегазировали. Добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,1 экв.) и йодид меди(I) (0,1 экв.) и после дегазирования реакционную смесь перемешивали при 80°C в

течение ночи. Превращение исходного материала в промежуточное соединение с защитной группой TMS отслеживали с помощью LC-MS.

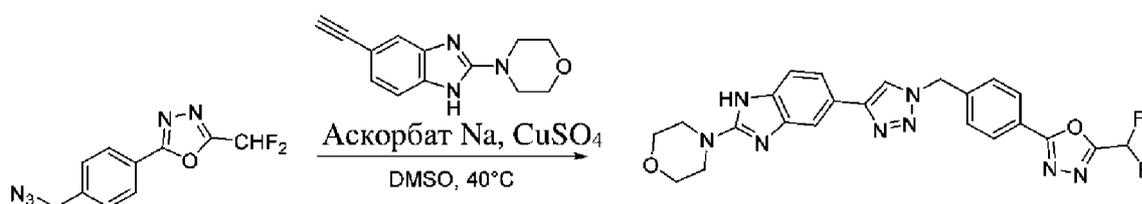
После охлаждения смеси до к. т. добавляли фторид тетрабутиламмония (2 экв., 1 М раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl . Затем продукт экстрагировали с помощью EtOAc, промывали с помощью воды (2x) и насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (2x). Органические экстракты объединяли и высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 95:5) с получением продукта (292 мг, 1,48 ммоль, выход 82%).

Стадия В



Морфолин (8 экв.) добавляли в раствор 2-хлор-5-этинил-1H-бензо[d]имидазола (40 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли 75% превращение. Избыток морфолина удаляли путем выпаривания. Остаточный раствор в DMSO применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

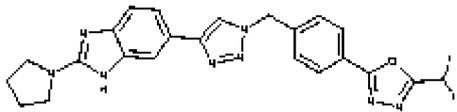
Стадия С



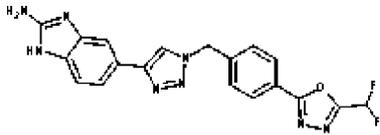
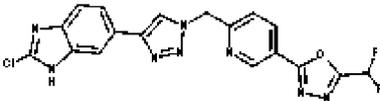
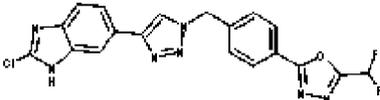
2-(4-(Азидометил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение G, 1 экв.) добавляли к раствору 4-(5-этинил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)морфолина в DMSO, полученному на стадии Е (0,17 ммоль, 1 экв., 0,17 М раствор). Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,25 экв., 0,1 М водный раствор) и L-

аскорбат натрия (0,5 экв., 0,2 М водный раствор) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (основные условия) без какой-либо предварительной обработки с получением чистого целевого соединения (17 мг, 0,033 ммоль, выход 14% за две стадии, масса/заряд 479,5 [МН⁺]).

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

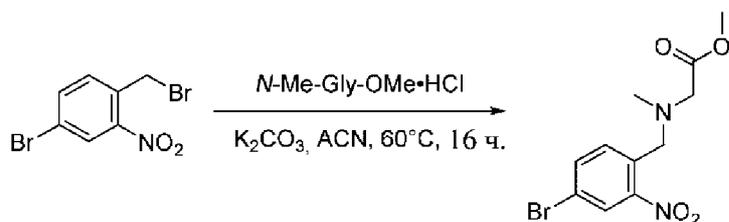
Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
190		463,14

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой, исключая стадию В.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
8		409,06
9		429,2
30		409,91
136		428,4

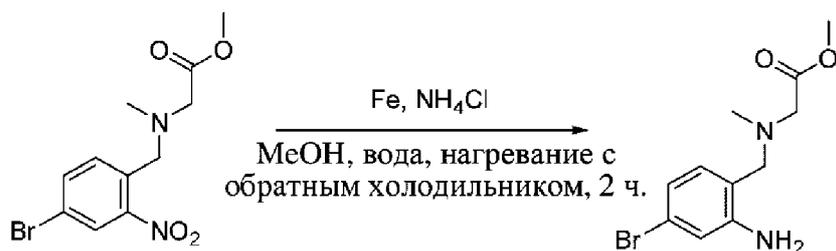
Пример 36. Синтез 8-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-она (соед. 237)

Стадия А



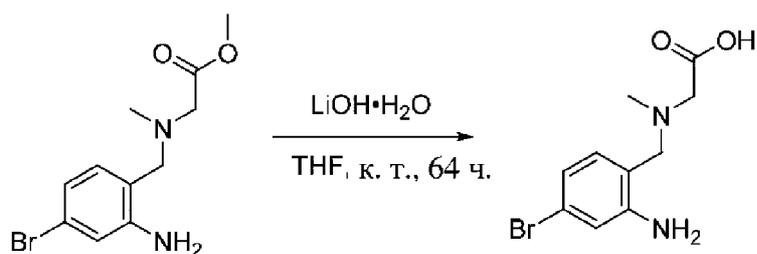
Смесь 4-бром-1-(бромметил)-2-нитробензола (5,3 г, 17,9 ммоль, 1 экв.), сложного метилового эфира саркозина (2,5 г, 17,9 ммоль, 1 экв.) и карбоната калия (1,5 экв.) в ацетонитриле (50 мл) нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 20% гексан/DCM) с получением желтого масла (2,37 г, 7,47 ммоль, выход 42%).

Стадия В



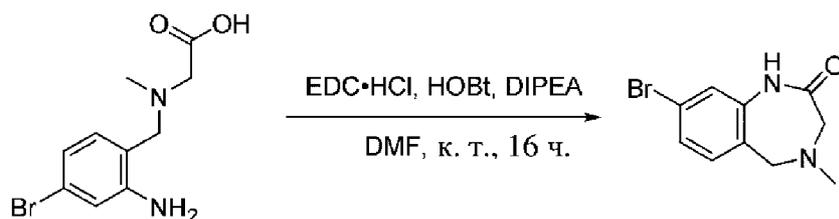
Метил-*N*-(4-бром-2-нитробензил)-*N*-метилглицинат (1,5 г, 4,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (40 мл) и небольшими порциями добавляли порошок железа (5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C и по каплям добавляли хлорид аммония (10 экв., 4,7 М водн. раств.). Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После добавления хлорида аммония смесь из желтой превращалась в коричневую и становилась мутной. После 1 ч. нагревания с помощью TLC наблюдали полное превращение. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, который затем промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали, полученный осадок растворяли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде коричневого масла (1,26 г, 4,26 ммоль, выход 90%).

Стадия С



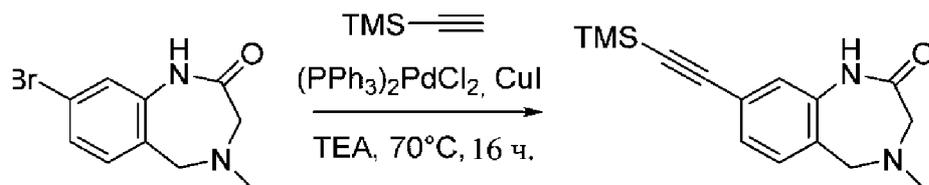
Метил-*N*-(2-амино-4-бромбензил)-*N*-метилглицинат (1,26 г, 4,26 ммоль, 1 экв.) растворяли в 20 мл THF и по каплям добавляли моногидрат гидроксида лития (3 экв., 1,2 М водн. раств.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение выходных дней. Затем реакционную смесь разбавляли водой и рН доводили до 4 путем осторожного добавления 4 М HCl. Затем продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали (1,2 г, 4,12 ммоль, выход 97%).

Стадия D



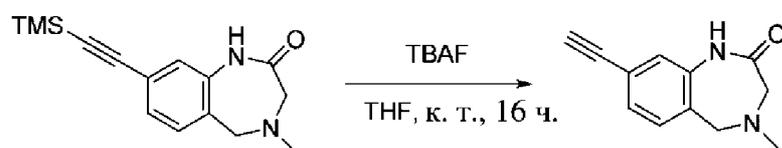
N-(2-Амино-4-бромбензил)-*N*-метилглицин (654 мг, 2,22 ммоль, 1 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,6 экв.) и HOBT (1,6 экв.) растворяли в 10 мл DMF. После перемешивания смеси в течение 10 мин. добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью МТВЕ и BuOH. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/гексан 1:1, затем DCM) (400 мг, 1,57 ммоль, выход 70%).

Стадия E



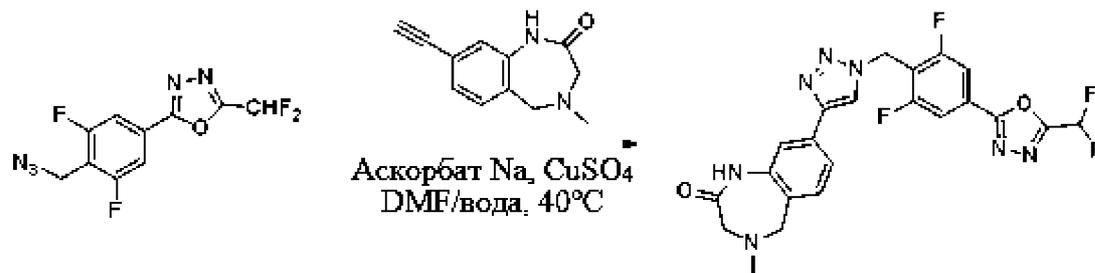
8-Бром-4-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (184 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.) растворяли в триэтилаmine (3,9 мл, 40 экв.) и полученную смесь дегазировали. Затем этинил(триметил)силан (1,2 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую дегазировали. Добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,02 экв.) и йодид меди(I) (0,04 экв.) и после дегазирования реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от смеси гексан/EtOAc до EtOAc) (107 мг, 0,356 ммоль, выход 53%).

Стадия F



4-Метил-8-((триметилсилил)этинил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-он (107 мг, 0,356 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл THF и добавляли TBAF (2 экв., 1 M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 131 мг светло-коричневого твердого вещества. Чистота продукта была достаточной для перехода к следующей стадии (70 мг, 0,35 ммоль, выход 96%).

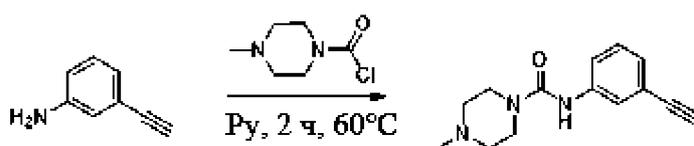
Стадия G



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,07 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,35 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-3,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение I, 10 мг, 0,035 ммоль, 1 экв.) и 8-этинил-4-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-она (7 мг, 0,035 ммоль, 1 экв.) в 200 мкл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (основные условия) без какой-либо предварительной обработки с получением чистого целевого соединения (3,5 мг, 0,007 ммоль, выход 20%, масса/заряд 488,11 [МН⁺]).

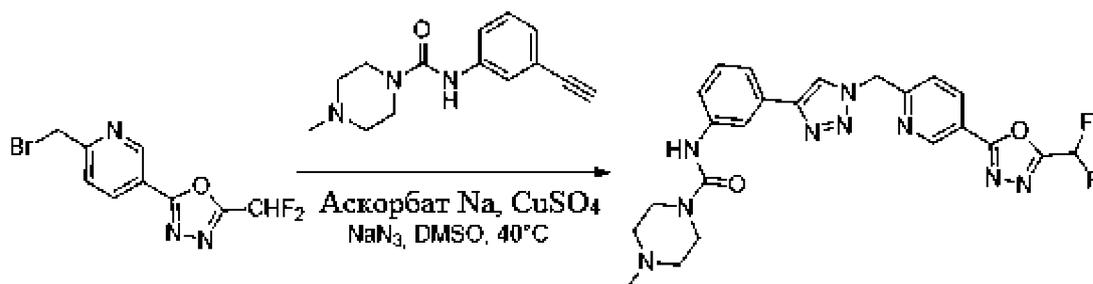
Пример 37. Синтез N-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (соед. 51)

Стадия А



3-Этиниланилин (100 мг, 0,85 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл пиридина и добавляли 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 60°C. Затем пиридин удаляли путем выпаривания и неочищенный остаток применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В



Неочищенный *N*-(3-этинилфенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид, полученный на предыдущей стадии (2,5 экв.), 2-(6-(бромметил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 0,34 ммоль, 1 экв.) и азид натрия (1 экв.) растворяли в 1 мл DMSO. Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,25 экв., 0,2 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,3 М водный раствор). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи.

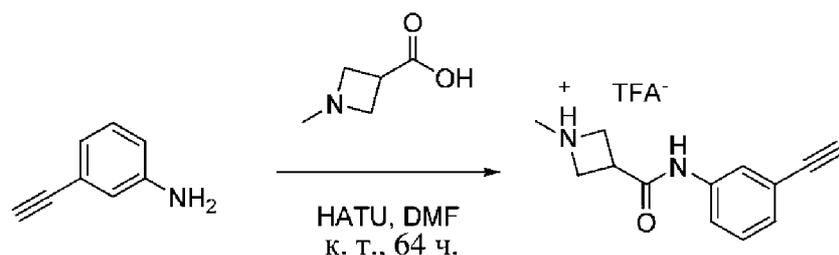
Неочищенную смесь подвергали препаративной HPLC (ACN + 0,1% FA, H₂O + 0,1% FA) без какой-либо обработки с получением 25 мг требуемого продукта (0,049 ммоль, выход 14%, масса/заряд 496,17 [MН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [MН ⁺]
336		501,21	363		518,16
337		516,19	394		485,2
338		518,20	395		467,18
352		484,21			

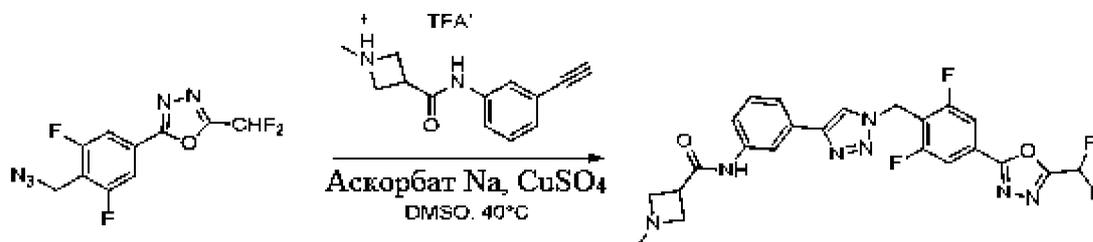
Пример 38. Синтез *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 86)

Стадия А



1-Метилазетидин-3-карбоновую кислоту (1,3 экв.) и HATU (1,3 экв.) суспендировали в 5 мл DMF и подвергали действию ультразвука в течение 10 мин. до получения прозрачного раствора. Затем добавляли 3-этиниланилин (763 мг, 6,5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при к. т. в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы высушивали и выпаривали. Таким образом, полученный неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC (0,1% TFA/ACN/H₂O, C-18). Выпаривание фракций обеспечивало получение 60 мг требуемого продукта (0,28 ммоль, выход 3%), который выделяли в виде TFA-соли.

Стадия В



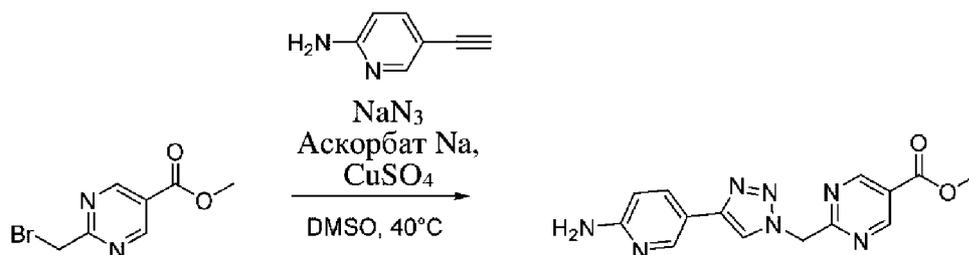
Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,05 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,25 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(азидометил)-3,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение I, 24 мг, 0,084 ммоль, 1,1 экв.) и *N*-(3-этинилфенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид трифторацетата (25 мг, 0,076 ммоль, 1 экв.) в 300 мкл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (основные условия) без какой-либо предварительной обработки с получением чистого целевого соединения (9,7 мг, 0,019 ммоль, выход 25%, масса/заряд 502,15 [МН⁺]).

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MH+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [MH+]
149		466,2	352		484,21
336		501,21	363		518,16
337		516,19	369		485,14
338		518,20			

Пример 39. Синтез *N*-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 88)

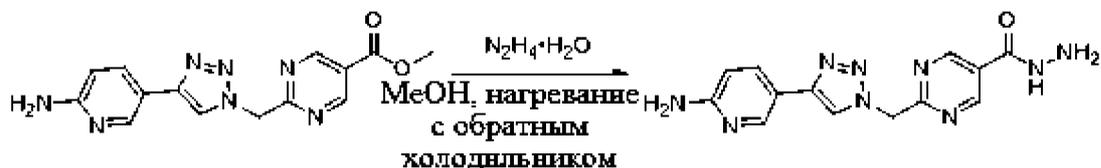
Стадия А



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,3 экв., 0,2 М водн. раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 0,34 М водн. раствор) добавляли в перемешиваемый раствор метил-2-(бромметил)пиримидин-5-карбоксилата (63 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.), 5-этинилпиридин-2-амина (1 экв.) и азиды натрия (1,05 экв.) в DMSO (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (3 раза) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и выпаривали при пониженном давлении.

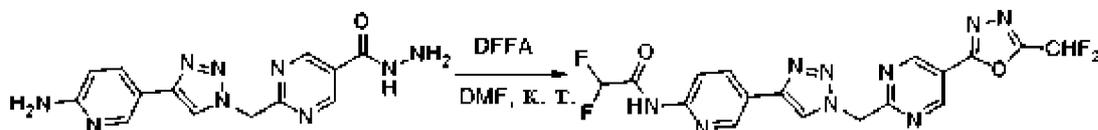
Полученный остаток применяли на следующей стадии без очистки (48 мг, 0,15 ммоль, выход 46%).

Стадия В



Суспензию метил-2-((4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиримидин-5-карбоксилата (45 мг, 0,145 ммоль, 1 экв.) и моногидрата гидразина (5 экв.) в MeOH (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и дважды повторно выпаривали из ацетонитрила с получением целевого соединения в виде грязно-белой суспензии (45 мг, 0,145 ммоль, выход 100%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

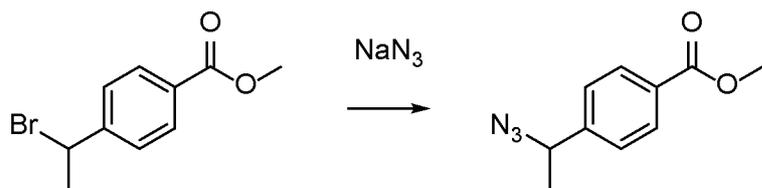
Стадия С



Дифторуксусный ангидрид (6 экв.) добавляли порциями в раствор 2-((4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиримидин-5-карбогидразида (35 мг, 0,085 ммоль, 1 экв.) в DMF (2 мл). Через 2 ч. реакция завершалась, при этом основной продукт представлял собой целевое соединение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (4 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и выпаривали под вакуумом. Неочищенный остаток подвергали очистке с помощью препаративной HPLC. После очистки получали 18 мг чистого соединения (0,039 ммоль, выход 27%, масса/заряд 449,89 [MH⁺]).

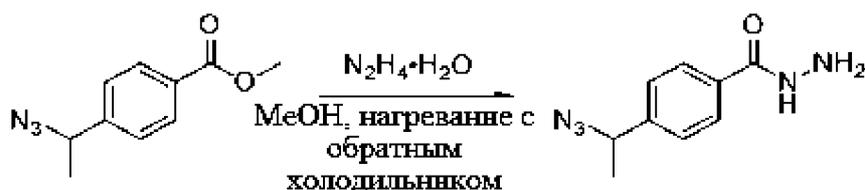
Пример 40. Синтез 5-(1-(1-(4-(5-(диформетил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 117)

Стадия А



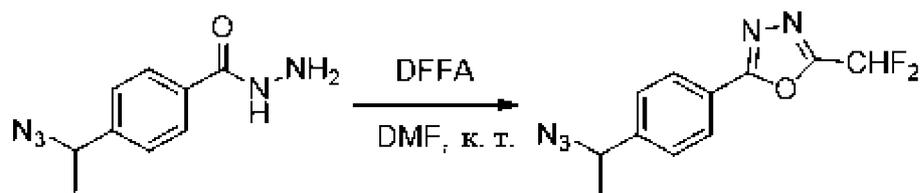
Раствор метил-4-(1-бромэтил)бензоата (2 г, 8,22 ммоль, 1 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли в раствор азид натрия (1,4 экв.) в DMSO. Реакционную смесь энергично перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Органические слои собирали вместе, промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (1,69 г, 8,22 ммоль, выход 100%).

Стадия В



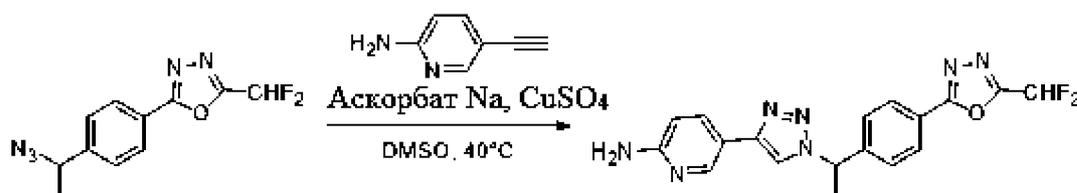
Метил-4-(1-азидоэтил)бензоат (1,69 г, 8,22 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (20 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт (1,69 г, 8,22 ммоль, выход 100%) применяли на последующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия С



4-(1-Азидоэтил)бензогидразид (844 мг, 4,1 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (10 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. В реакционную смесь добавляли водный раствор NaHCO₃ для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3х). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 95:5) с получением продукта в виде желтого масла (506 мг, 1,9 ммоль, выход 46%).

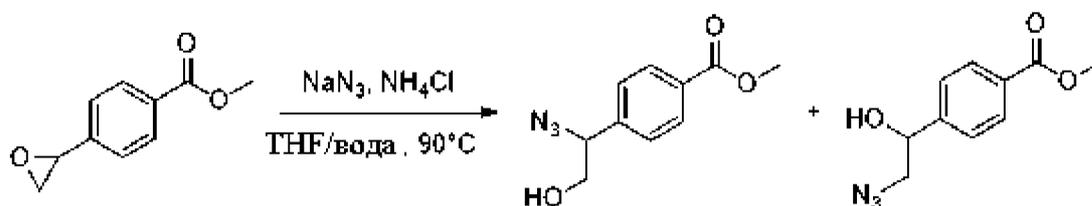
Стадия D



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,3 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 1 М водн. раств.) добавляли в раствор 2-(4-(1-азидоэтил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (78 мг, 0,296 ммоль, 1 экв.) и 5-этилпиридин-2-амин (35 мг, 0,296 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC без какой-либо дополнительной обработки. После выпаривания фракций получали 67 мг целевого соединения (0,169 ммоль, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества (масса/заряд 384,14 [МН⁺]).

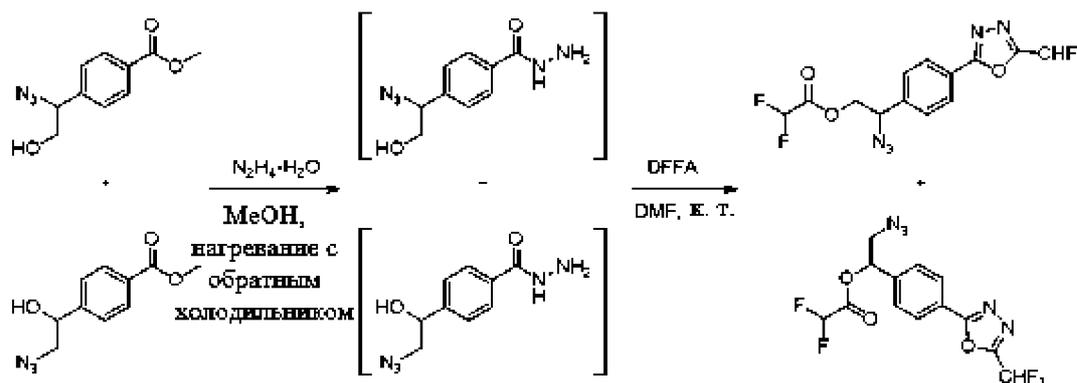
Пример 41. Синтез 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этан-1-ола (соед. 94)

Стадия А



Азид натрия (2 экв.) и хлорид аммония (2 экв.) растворяли в 2 мл воды. Добавляли метил-4-(оксиран-2-ил)бензоат (600 мг, 3,36 ммоль, 1 экв.) в виде раствора в 8 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали практически полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой (3 раза) и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Таким образом, полученный неочищенный продукт представлял собой неразделимую смесь региоизомеров, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (600 мг, 2,7 ммоль, выход 81%).

Стадия В

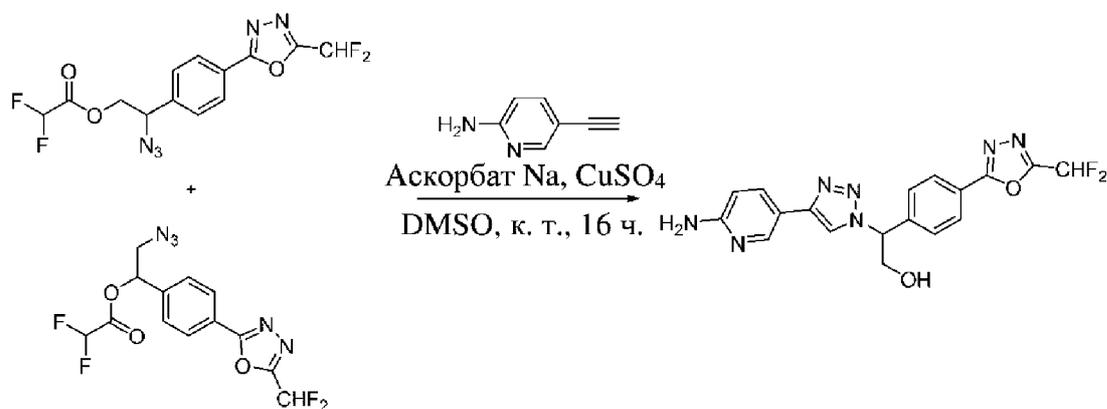


Смесь региоизомеров, полученную на стадии А (600 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.), растворяли в MeOH (10 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение сложных метиловых эфиров в соответствующие гидразиды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли в воде и

экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в сухом DMF (10 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/ NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение.

Насыщ. водн. раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3x). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 8:2) с получением продукта в виде смеси изомеров (176 мг, 0,5 ммоль, выход 18%).

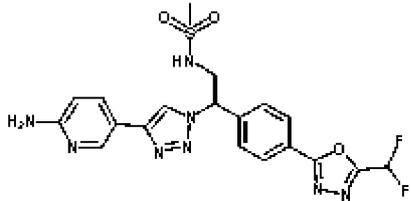
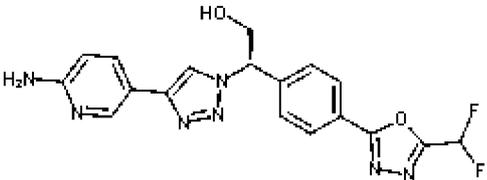
Стадия С



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор азидов, полученных на стадии В (176 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.), и 5-этинилпиридин-2-амин (58 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в 10 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC без какой-либо дополнительной обработки. Таким образом, полученную смесь изомеров дополнительно очищали с помощью колонки с

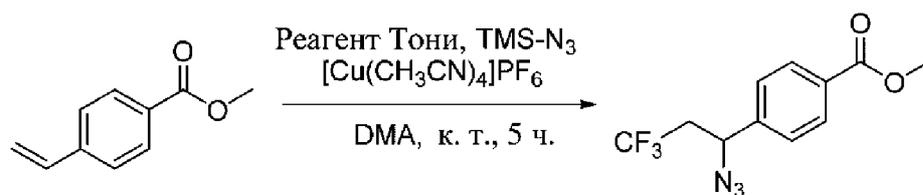
фенилом с выделением требуемого продукта в виде формиата (6,4 мг, 0,014 ммоль, выход 3%). Структуру подтверждали с помощью NOESY (масса/заряд 400,36 [MH⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
302		477,05
314		400,02

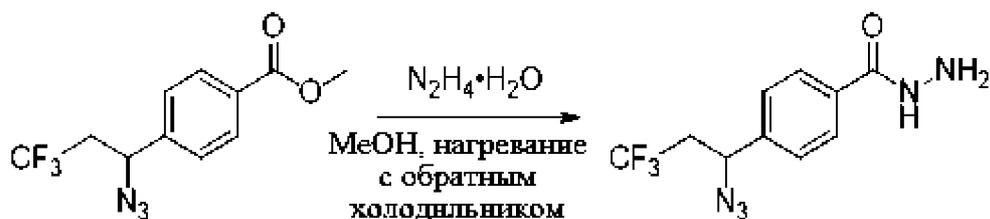
Пример 42. Синтез 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 158)

Стадия А



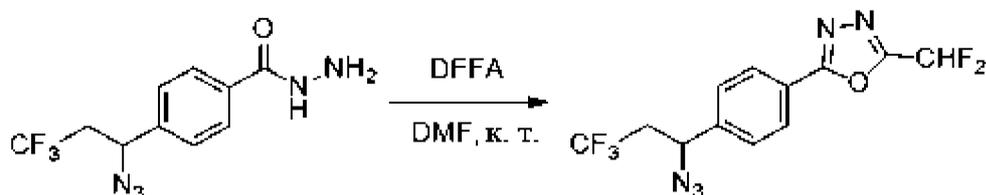
Реагент Тони (1,5 экв.) и тетраakis(ацетонитрил)меди(I) гексафторфосфат (0,05 экв.) растворяли в 5 мл DMA в высушенной герметично закрытой пробирке, продутой аргоном. Добавляли метил-4-винилбензоат (160 мг, 0,99 ммоль, 1 экв.) и триметилсилилазид (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток в виде желтого масла очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/АсОEt от 96:4 до 3:1) с получением продукта в виде бесцветного масла (130 мг, 0,48 ммоль, выход 48%).

Стадия В



Метил-4-(1-азидо-3,3,3-трифторпропил)бензоат (130 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (2 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт (130 мг, 0,404 ммоль, выход 100%) применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия С

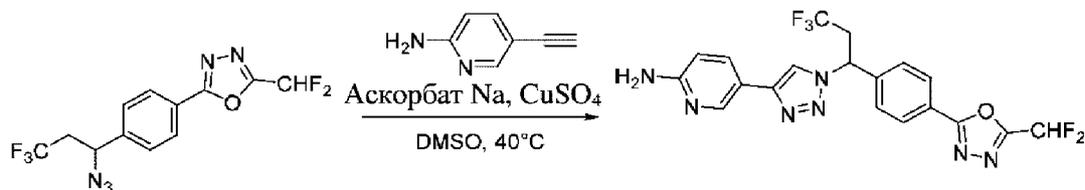


4-(1-Азидо-3,3,3-трифторпропил)бензогидразид (130 мг, 0,404 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (1,5 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали 85% превращение.

Воду добавляли в реакционную смесь, которую экстрагировали этилацетатом (3х). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого

состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 9:1 до 8:2) с получением продукта в виде бесцветного масла (73 мг, 0,217 ммоль, выход 46%).

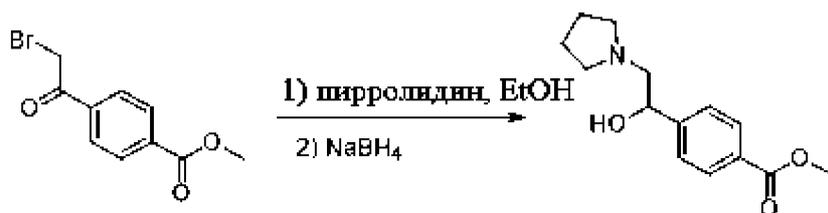
Стадия D



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(1-азидо-3,3,3-трифторпропил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (70 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (25 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) в 1,2 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с применением нейтральных условий с получением продукта в виде белого твердого вещества (44 мг, 0,097 ммоль, выход 46%, масса/заряд 452,12 [МН⁺]).

Пример 43. Синтез 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-ил)пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 124)

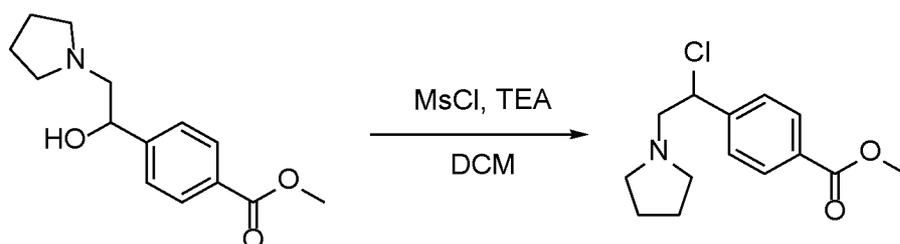
Стадия А



Метил-4-(2-бромацетил)бензоат (600 мг, 2,3 ммоль) растворяли в 7 мл этанола и добавляли пирролидин (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение

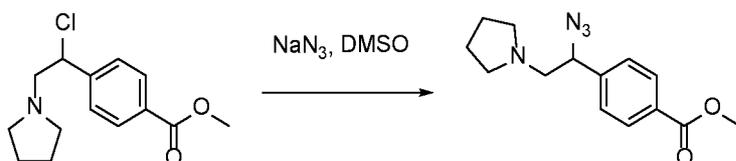
ночи. С помощью LC-MS выявляли 90% превращение в промежуточное соединение кетона. Боргидрид натрия (1,1 экв.) добавляли порциями в реакционную смесь, которую перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Выявляли полное восстановление до соответствующего спиртового промежуточного соединения. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором (3 раза). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении.

Стадия В



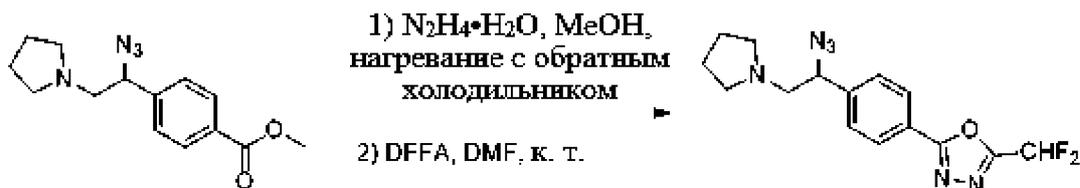
Неочищенный метил-4-(1-гидрокси-2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоат (1 экв.), полученный на стадии А, растворяли в 20 мл DCM и при перемешивании добавляли триэтиламин (2 экв.) и мезилхлорид (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. В соответствии с LC-MS в основном происходило хлорирование. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фракцию высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали.

Стадия С



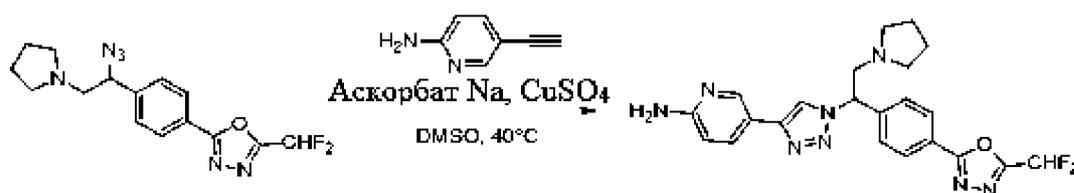
Неочищенный остаток, полученный на стадии В, растворяли в DMSO и добавляли азид натрия (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Таким образом, полученный продукт (120 мг, 0,43 ммоль, выход 19% за 3 стадии) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D



Метил-4-(1-азидо-2-пирролидин-1-илэтил)бензоат (120 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (5 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , солевого раствора, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в сухом DMF (3 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/ NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Насыщ. водн. раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3 раза). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением продукта в виде желтого полутвердого вещества (100 мг, 0,3 ммоль, выход 72%).

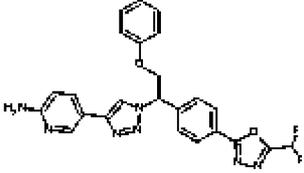
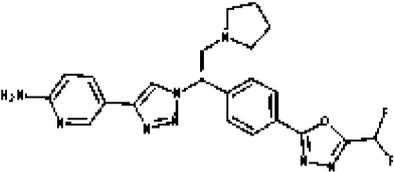
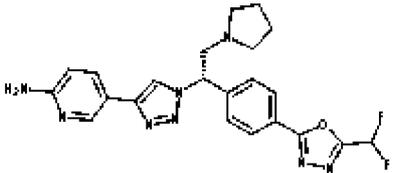
Стадия E



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,15 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,3 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(1-азидо-2-(пирролидин-1-

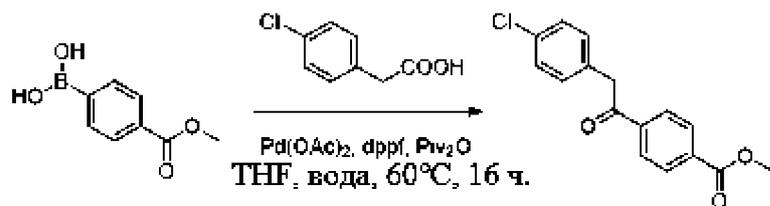
ил)этил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (18 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC без любой дополнительной обработки. После выпаривания фракций получали 26 мг целевого соединения (0,057 ммоль, выход 38%) в виде желтого твердого вещества (масса/заряд 453,20 [MH⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этим же путем синтеза.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
236		476,6
312		453,08
313		453,09

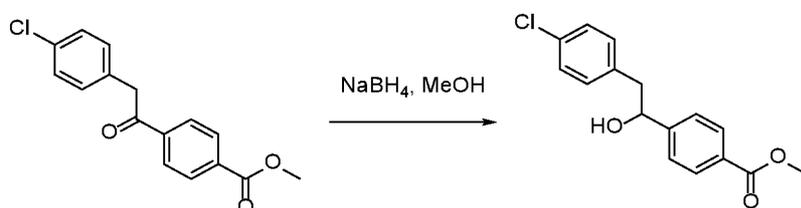
Пример 44. Синтез 5-(1-(2-(4-хлорфенил)-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 231)

Стадия А



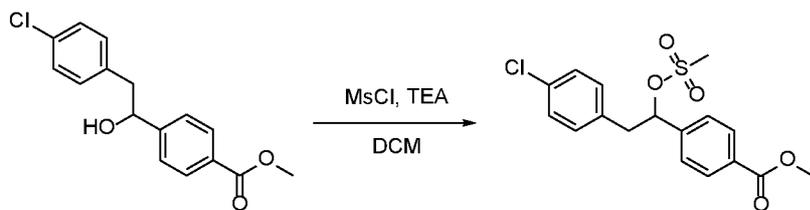
В реакционный сосуд, оснащенный уравнителем давления, загружали ацетат палладия(II) (0,030 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,035 экв.), 3-(4-хлорфенил)пропионовую кислоту (500 мг, 2,93 ммоль, 1 экв.) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (1,2 экв.). Последовательно добавляли THF (4 мл), воду (0,25 экв.) и триметилуксусный ангидрид (1,5 экв.). Колбу продували аргоном и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После удаления летучих веществ при пониженном давлении остаток растворяли в минимальном количестве DCM, переносили на верхнюю часть слоя из основного оксида алюминия и элюировали градиентом гексан/EtOAc. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/AcOEt 4:1) (205 мг, 0,712 ммоль, выход 25%).

Стадия В



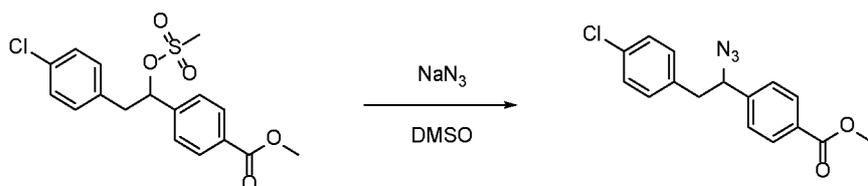
Метил-4-[2-(4-хлорфенил)ацетил]бензоат (205 мг, 0,712 ммоль, 1 экв.) растворяли в 3 мл метанола. Боргидрид натрия (1,5 экв.) добавляли порциями в реакционную смесь при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Выявляли полное восстановление до соответствующего спиртового промежуточного соединения. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в холодной воде для гашения избытка боргидрида натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM и органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Таким образом, полученный продукт (174 мг, 0,6 ммоль, выход 82%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С



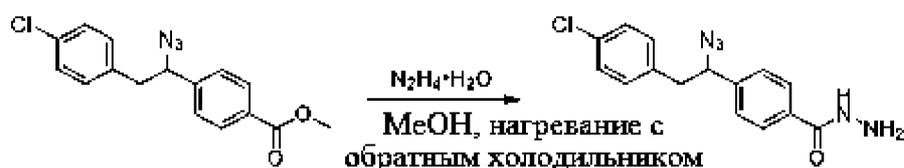
Триэтиламин (2 экв.) и мезилхлорид (1,2 экв.) добавляли в раствор метил-4-[2-(4-хлорфенил)-1-гидроксиэтил]бензоата (174 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в 10 мл дихлорметана при 0°C. Реакционной смеси обеспечивали достижение к. т., а затем перемешивали в течение 12 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и, таким образом, полученный неочищенный продукт (215 мг, 0,58 ммоль, выход 97%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D



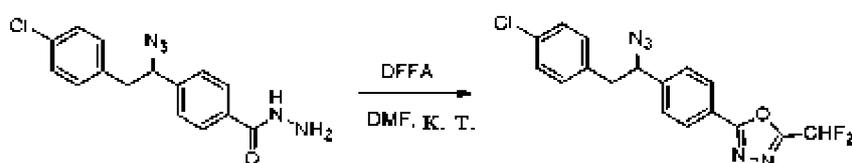
Неочищенный метил-4-(2-(4-хлорфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)бензоат (215 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде и лиофилизировали с получением бесцветного масла (182 мг, 0,58 ммоль, выход 99%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E



Раствор метил-4-(1-азидо-2-(4-хлорфенил)этил)бензоата (182 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в метаноле (5 мл) по каплям добавляли к моногидрату гидразина (4 экв.) при аккуратном перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и, таким образом, полученный неочищенный продукт (171 мг, 0,54 ммоль, выход 93%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

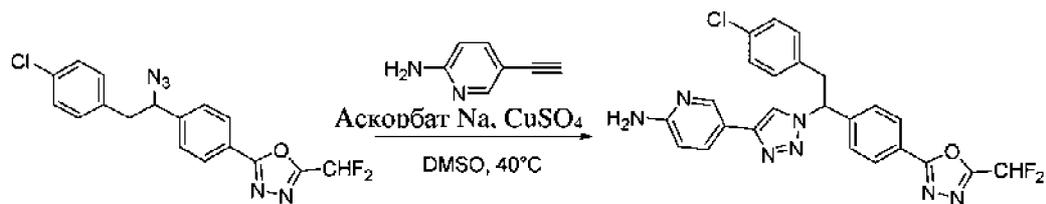
Стадия F



4-(1-Азидо-2-(4-хлорфенил)этил)бензогидразид (171 мг, 0,54 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (5 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение.

Насыщ. водн. раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3x). Органические слои собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 85:15) с получением продукта в виде бесцветного масла (102 мг, 0,27 ммоль, выход 50%).

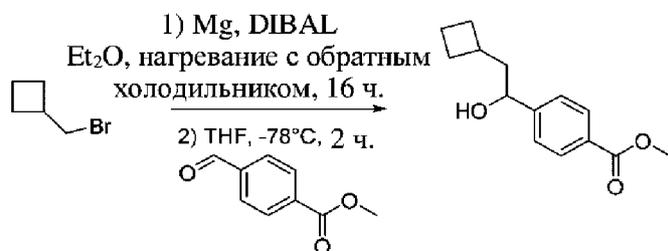
Стадия G



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,1 экв., 0,5 М водн. раств.) и L-аскорбат натрия (0,5 экв., 1 М водн. раств.) добавляли в раствор 2-(4-(1-азидо-2-(4-хлорфенил)этил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) и 5-этилпиридин-2-амин (15 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC без любой дополнительной обработки. После выпаривания фракций получали 44 мг целевого соединения (0,089 ммоль, выход 67%) в виде бежевого твердого вещества (масса/заряд 494,13 [МН⁺]).

Пример 45. Синтез 5-(1-(2-циклобутил-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 242)

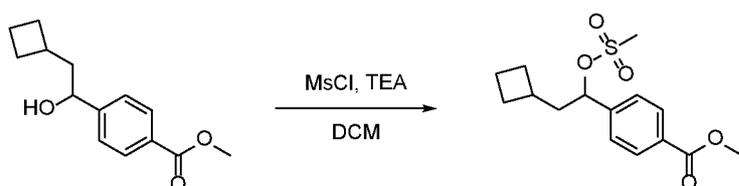
Стадия А



Раствор DIBAL-H в гексане (1 М, 0,02 экв.) добавляли в суспензию магниевых стружек (244 мг, 1,5 экв., высушенные под вакуумом) в безводном диэтиловом эфире (4 мл) для инициации реакции. Затем добавляли несколько капель раствора (бромметил)циклобутена (1 г, 6,7 ммоль, 1 экв.) в сухом диэтиловом эфире (4 мл) при к. т. Через несколько минут добавляли оставшуюся часть раствора. Полученную смесь нагревали с помощью бани с теплой водой и перемешивали в течение ночи. Данную смесь по каплям добавляли в раствор метил-4-формилбензоата (1,1 г, 6,7 ммоль, 1 экв.) в THF при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C и при к. т. в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали

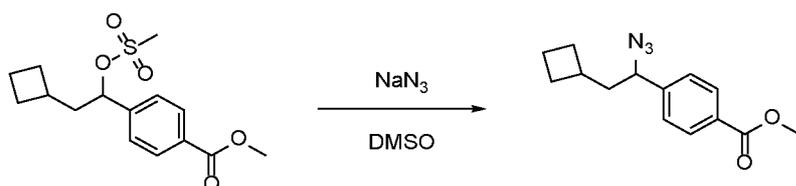
этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ $EtOAc$ от 9:1 до 7:3) с получением продукта в виде желтого масла (375 мг, 1,6 ммоль, выход 24%).

Стадия В



Триэтиламин (2 экв.) и мезилхлорид (1,2 экв.) добавляли в раствор метил-4-(2-циклобутил-1-гидроксиэтил)бензоата (375 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.) в 6 мл дихлорметана при $0^{\circ}C$. Реакционной смеси обеспечивали достижение к. т., а затем перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$, солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (499 мг, 1,6 ммоль, выход 100%).

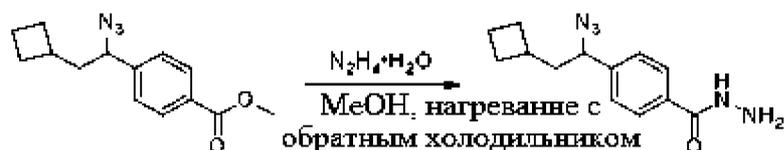
Стадия С



Неочищенный метил-4-(2-(4-хлорфенил)-1-((метилсульфонил)окси)этил)бензоат (499 мг, 1,6 ммоль, 1 экв.) растворяли в 4 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,2 экв.). Реакционную смесь энергично перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ $EtOAc$ 96:4) с

получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (332 мг, 1,28 ммоль, выход 80%).

Стадия D



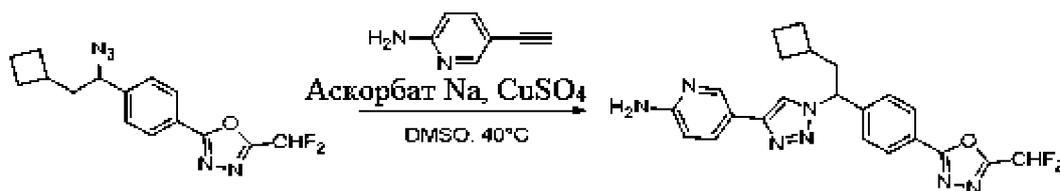
Раствор метил-4-(1-азидо-2-(4-хлорфенил)этил)бензоата (330 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) в метаноле (5 мл) по каплям добавляли к моногидрату гидразина (5 экв.) при аккуратном перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт (330 мг, 1,27 ммоль, выход 100%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E



4-(1-Азидо-2-циклобутилэтил)бензогидразид (330 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (5 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления смеси обеспечивали достижение к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали 75% превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 96:4 до 8:2) с получением продукта в виде желтого масла (193 мг, 0,6 ммоль, выход 47%).

Стадия F



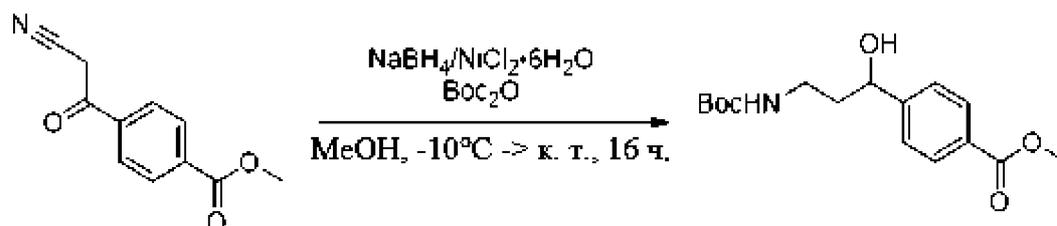
Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-(4-(1-азидо-2-циклобутилэтил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (75 мг, 0,235 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амина (28 мг, 0,235 ммоль, 1 экв.) в 1,4 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC с использованием кислотных условий. После выпаривания фракций получали 30 мг целевого соединения (0,067 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества (масса/заряд 438,19 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
104		496,22	194		398,1
165		514,6	205		524,23
184		510,19	221		460,6
185		402,5	235		426,7
186		402,08	244		538,7
189		514,6	303		495,2
193		411,98			

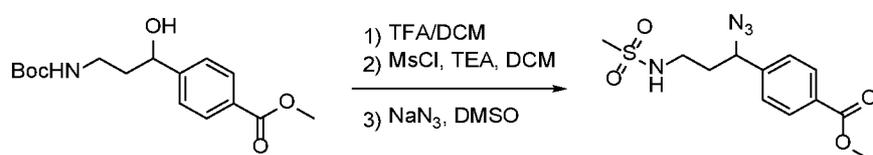
Пример 46. Синтез *N*-{3-[1-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3-{4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}пропил}метансульфонамида (соед. 62)

Стадия А



Метил-4-(2-цианоацетил)бензоат (900 мг, 4,4 ммоль, 1 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбонат (2 экв.) и гексагидрат хлорида никеля (0,02 экв.) растворяли в 50 мл безводного MeOH. Смесь охлаждали до -10°C и добавляли порциями боргидрид натрия (7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Выпаривание летучих веществ обеспечивало получение неочищенного продукта (1,2 г, 3,9 ммоль, выход 87%), который применяли на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия В

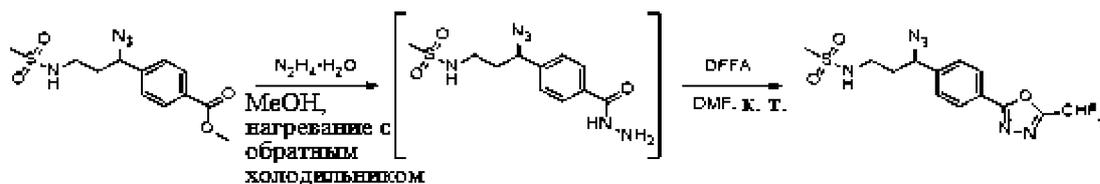


Метил-4-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-гидроксипропил)бензоат (600 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл DCM. Добавляли трифторуксусную кислоту (10 экв.) и раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в требуемое промежуточное соединение без защитной группы. Избыток TFA удаляли путем выпаривания.

Остаток растворяли в 10 мл DCM и добавляли триэтиламин (5 экв.) и мезилхлорид (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали.

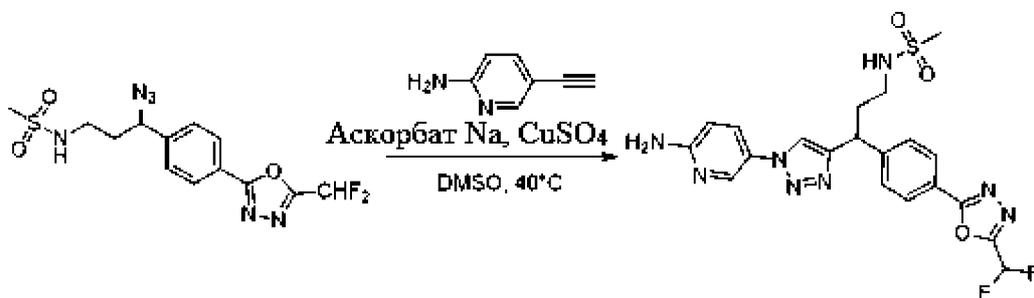
Таким образом, полученное неочищенное промежуточное соединение растворяли в 5 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью МТВЕ, промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 8:2 до 1:1) с получением 225 мг требуемого продукта (0,72 ммоль, выход 37%).

Стадия С



Раствор метил-4-(1-азидо-3-(метилсульфонамидо)пропил)бензоата (225 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) в метаноле (10 мл) по каплям добавляли к моногидрату гидразина (5 экв.) при аккуратном перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный *N*-(3-азидо-3-(4-(гидразинкарбонил)фенил)пропил)метансульфонамид растворяли в сухом DMF (3 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (2,5 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления смеси обеспечивали достижение к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 8:2 до 1:1) с получением требуемого продукта (220 мг, 0,59 ммоль, выход 82%).

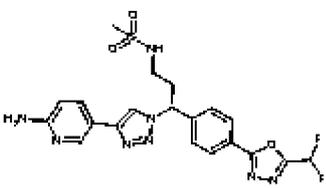
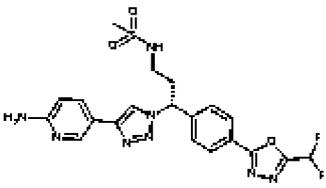
Стадия D



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,15 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,15 экв., 1 М водн. раств.) добавляли в раствор *N*-[3-азидо-3-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]пропил]метансульфонамида (46 мг, 0,124 ммоль, 1 экв.) и

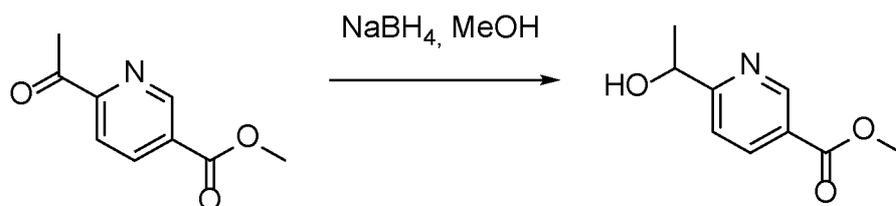
5-этинилпиридин-2-амин (15 мг, 0,124 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и подвергали препаративной HPLC (нейтральные условия). После выпаривания фракций получали 34 мг целевого соединения (0,069 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества (масса/заряд 491,50 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
310		491,05
311		491,06

Пример 47. Синтез 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 59), (R)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 32) и (S)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 171)

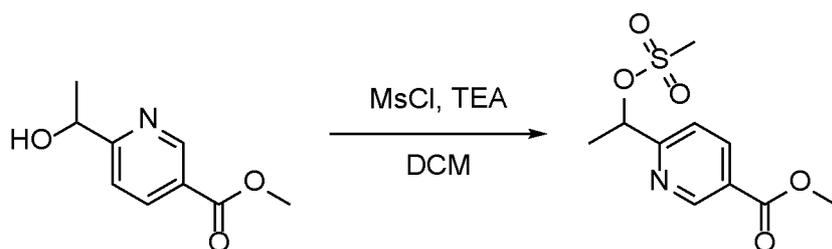
Стадия А



Метил-6-ацетилникотинат (500 мг, 2,79 ммоль, 1 экв.) растворяли в 20 мл метанола. Боргидрид натрия (1,2 экв.) добавляли порциями в реакционную смесь при 0°C.

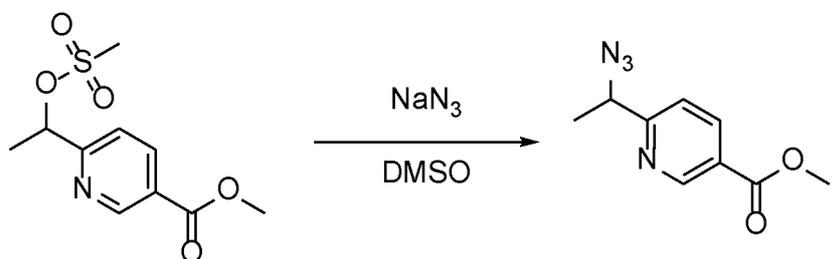
Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. с последующим превращением согласно LC-MS. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали в EtOAc. Собранные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания. Продукт получали в виде желтого масла (345 мг, 1,9 ммоль, выход 68%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В



Триэтиламин (2 экв.) и мезилхлорид (1,2 экв.) добавляли в раствор метил-6-(1-гидроксиэтил)никотината (345 мг, 1,9 ммоль, 1 экв.) в 10 мл дихлорметана при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин., а затем обеспечивали достижение к. т. в течение 4 ч. Смесь затем разбавляли с помощью DCM, промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и продукт получали в виде желтого твердого вещества (408 мг, 1,57 ммоль, выход 82%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

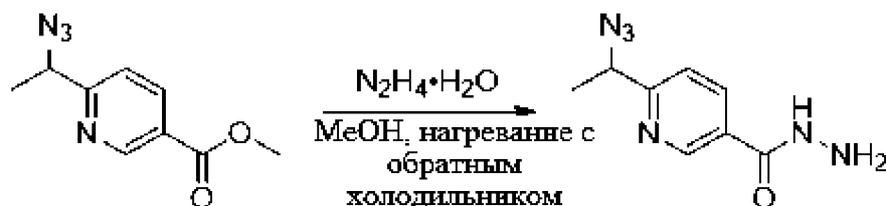
Стадия С



Неочищенный метил-6-(1-((метилсульфонил)окси)этил)никотинат (387 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали частичное превращение. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc.

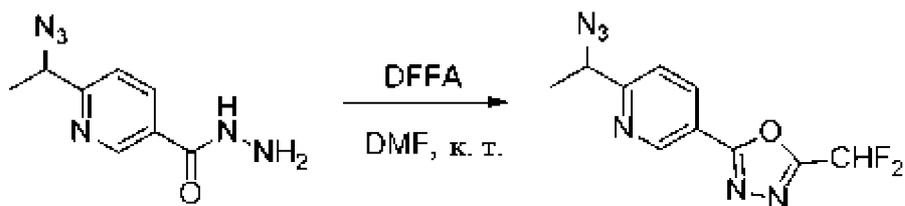
Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла (248 мг, 1,2 ммоль, выход 80%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D



Раствор метил-6-(1-азидоэтил)никотината (190 мг, 0,92 ммоль, 1 экв.) в метаноле (5 мл) по каплям добавляли к моногидрату гидразина (4 экв.) при аккуратном перемешивании. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт (190 мг, 0,92 ммоль, выход 100%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

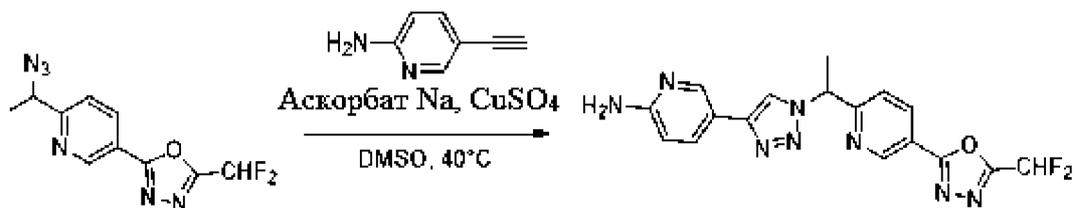
Стадия E



6-(1-Азидоэтил)никотиногидразид (190 мг, 0,92 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом DMF (3 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/ NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Насыщ. водн. раствор NaHCO_3 добавляли в реакционную смесь для гашения избытка дифторуксусного ангидрида. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3x). Органические слои

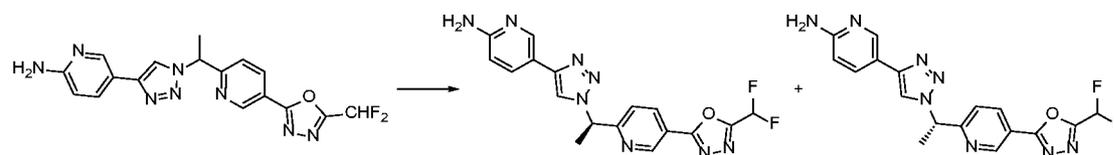
собирали вместе, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 85:15) с получением продукта в виде желтого масла (137 мг, 0,51 ммоль, выход 56%).

Стадия F



Пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,5 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 1 М водный раствор) добавляли в раствор 2-[6-(1-азидоэтил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (80 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амина (35,5 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в 1,5 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали в EtOAc . Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc от 95/5 до 9/1) с получением соед. 59 в виде бежевого твердого вещества (84 мг, 0,22 ммоль, выход 72%, масса/заряд 385,1 [МН⁺]).

Стадия G



5-(1-(1-(5-(5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 59) растворяли до 5 мг/мл в EtOH , а затем очищали с помощью SFC. Затем объединенные фракции каждого из энантимеров выпаривали до сухого состояния с помощью ротационного выпаривания. Затем

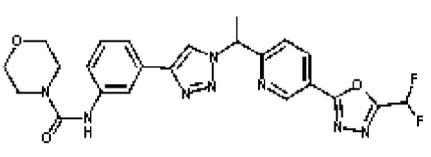
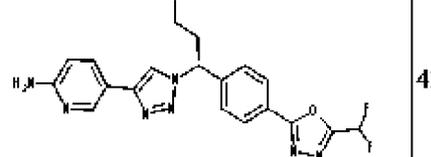
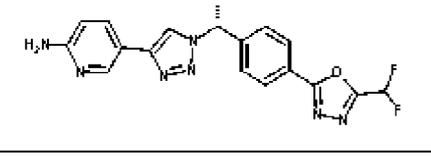
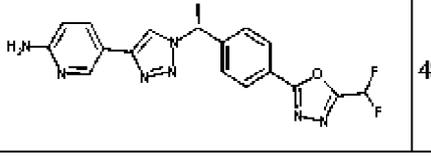
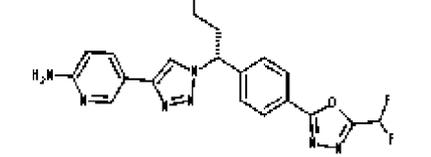
полученные твердые вещества высушивали в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар до постоянного веса с получением чистых энантиомеров в виде белых твердых веществ.

Соед. 32: (25 мг, 0,065 ммоль);

соед. 171: (25 мг, 0,065 ммоль).

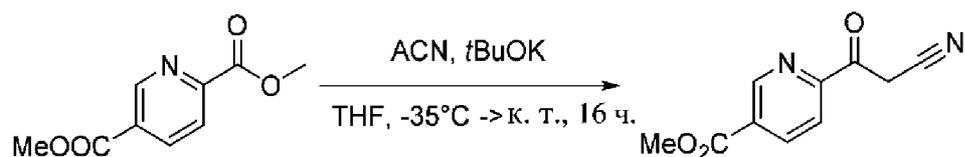
Соед. 32 также синтезировали с помощью энантиоспецифичного синтеза с подтверждением его абсолютной конфигурации.

Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [МН ⁺]
ee		497,3	250		411,98
108		484,02	255		484,02
143		411,98			

Пример 48. Синтез *N*-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропил)метансульфонамида (соед. 293)

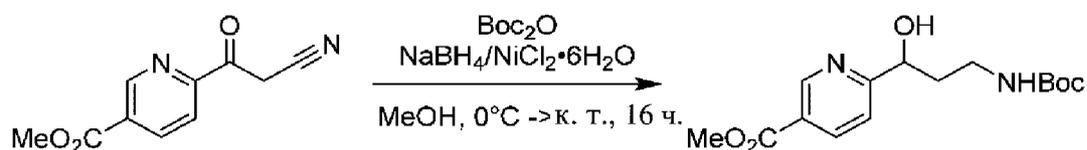
Стадия А



ACN (1,1 экв.) добавляли в раствор *трет*-бутоксид калия (1,1 экв.) в 100 мл безводного THF при -35°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли диметилпиридин-2,5-дикарбоксилат (5 г, 25,6 ммоль, 1 экв.) в виде суспензии в 50 мл безводного THF. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью HPLC наблюдали 60% превращение. Образовывалось желтое твердое вещество и его собирали путем фильтрования. Полученное твердое вещество растворяли в воде, pH раствора доводили до приблизительно 5. Осадок, который образовывался, фильтровали и высушивали (1,5 г, 7,3 ммоль, выход 29%).

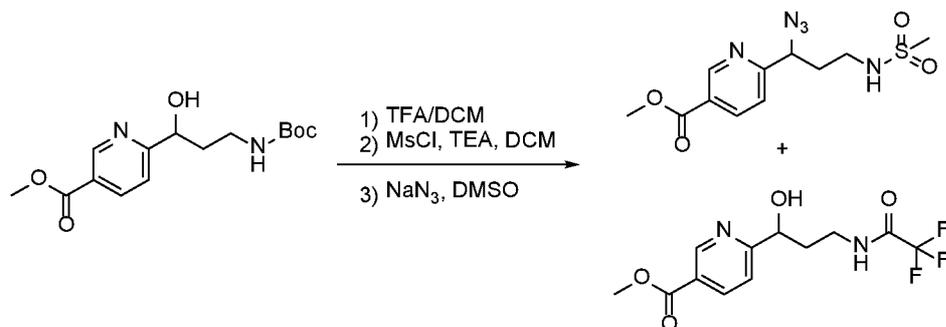
Структуру продукта подтверждали с помощью NOESY.

Стадия В



Метил-6-(2-цианоацетил)никотинат (1,5 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в 80 мл MeOH. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (2 экв.) и гексагидрат хлорида никеля(II) (0,2 экв.). Затем добавляли порциями боргидрид натрия (7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный остаток суспендировали в воде и экстрагировали с помощью МТВЕ. Органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали. Полученный неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (2 г, 6,4 ммоль, выход 88%).

Стадия С



Неочищенный метил-6-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-гидроксипропил)никотинат из предыдущей стадии (1 г, 3,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в 15 мл DCM и добавляли TFA (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. С помощью HPLC наблюдали полное превращение. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения без защитной группы Вос.

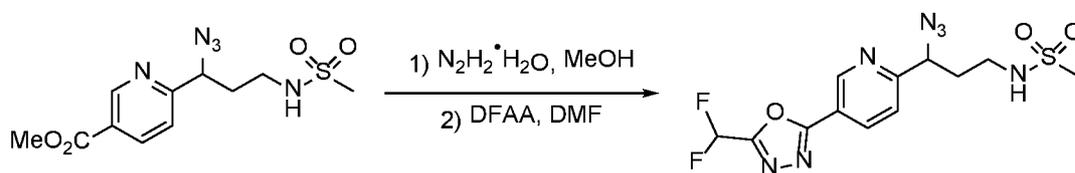
Неочищенное промежуточное соединение растворяли в 10 мл DCM. Добавляли триэтиламин (4 экв.) и мезилхлорид (2,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали.

Неочищенное промежуточное соединение, представлявшее собой мезилат, растворяли в 5 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 8:2 до 6:4) с выделением двух продуктов:

метил-6-(1-азидо-3-(метилсульфонамидо)пропил)никотината (43 мг, 0,13 ммоль, выход 4%),

метил-6-[1-гидрокси-3-[(2,2,2-трифторацетил)амино]пропил]пиридин-3-карбоксилата (110 мг, 0,36 ммоль, выход 11%).

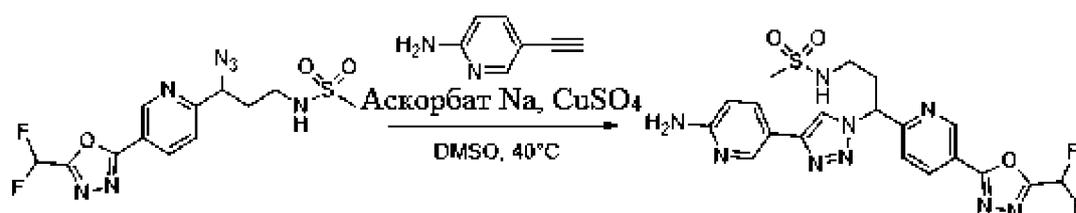
Стадия D



Метил-6-(1-азидо-3-(метилсульфонамидо)пропил)никотинат (43 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл MeOH и добавляли гидрат гидразина (5 экв.). Реакционную смесь нагревали при перемешивании с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DMF. Добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин.

Добавляли дополнительные 4 экв. дифторуксусного ангидрида и смесь дополнительно перемешивали в течение 4 ч. В смеси наблюдали 50% требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью МТВЕ. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт (41 мг, 0,055 ммоль, выход 40%) применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия E



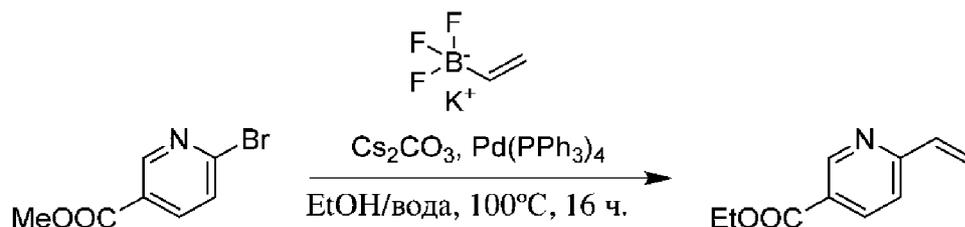
Неочищенный *N*-[3-азидо-3-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пропил]метансульфонамид, полученный на предыдущей стадии (41 мг, 0,055 ммоль, 1 экв.), и 5-этинилпиридин-2-амин (1 экв.) растворяли в 1 мл DMSO. Добавляли L-аскорбат натрия (0,15 экв.) и пентагидрат сульфата меди (0,15 экв.) в виде растворов в воде. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (ACN/ H_2O + 0,1% FA) без какой-либо обработки с получением требуемого продукта в виде формиатной соли (3,8 мг, 0,008 ммоль, выход 14%, масса/заряд 491,92 [МН⁺]).

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса заряд [МН ⁺]
295		492,28

Пример 49. Синтез 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 301)

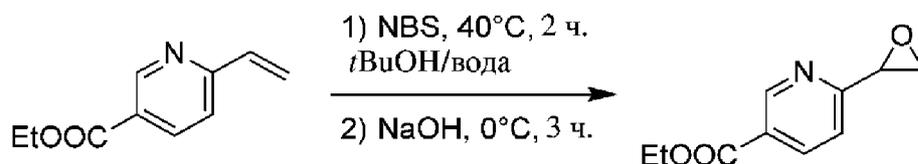
Стадия A



Метил-6-бромпиридин-3-карбоксилат (1,9 г, 8,8 ммоль, 1 экв.), винилтрифторборат калия (1,8 экв.) и карбонат цезия (1,9 экв.) растворяли в смеси EtOH/вода 4:1 (50 мл). После дегазирования смеси с помощью Ag добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. С помощью HPLC наблюдали полное превращение. Белый осадок, который образовывался, отфильтровывали, и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с помощью МТВЕ. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали.

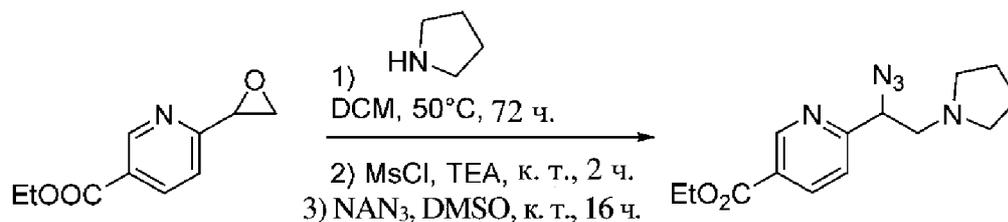
Неочищенный продукт, представлявший собой сложный этиловый эфир (1,55 г, 8,8 ммоль, выход 100%), применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В



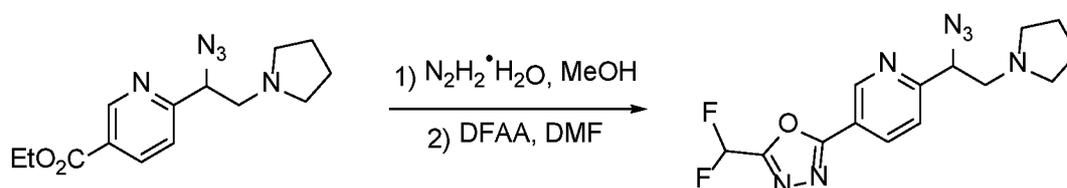
Этил-6-этиленпиридин-3-карбоксилат (800 мг, 4,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси *tert*-BuOH/вода в соотношении 3:1 (20 мл) и полученную смесь нагревали до 40°C. Добавляли *N*-бромсукцинимид (1,5 экв.) и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Выявляли расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaOH (1 экв.) в виде раствора в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. с получением требуемого эпоксида. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали в МТВЕ. Органические фазы собирали вместе, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 95:5 до 6:4) с получением чистого требуемого продукта (185 мг, 0,96 ммоль, выход 21%).

Стадия С



Этил-6-(оксиран-2-ил)никотинат (185 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) растворяли в 4 мл DCM и добавляли пирролидин (2,5 экв.). Добавляли 3 мл хлороформа. Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 72 ч. Наблюдали полное превращение. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли триэтиламин (2 экв.) и мезилхлорид (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Наблюдали полное превращение в промежуточное соединение, представлявшее собой мезилат. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения. Остаток растворяли в 2 мл DMSO и добавляли азид натрия. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Наблюдали полное превращение в требуемый азид. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 8:2 до 2:8) с получением чистого требуемого продукта (180 мг, 0,62 ммоль, выход 65%).

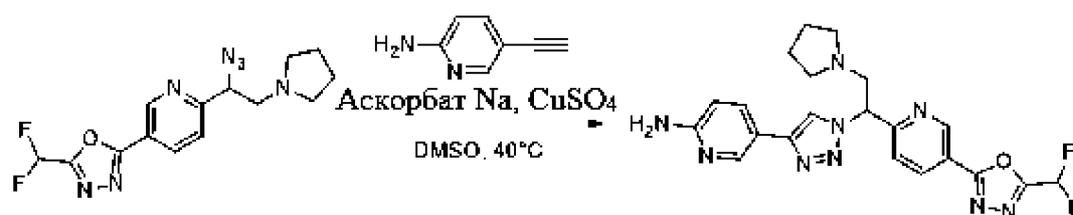
Стадия D



Этил-6-(1-азидо-2-(пирролидин-1-ил)этил)никотинат (180 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл MeOH. Добавляли гидрат гидразина (5 экв.). Смесь при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Метанол и гидразин удаляли путем выпаривания. Промежуточное соединение гидразида растворяли в 3 мл DMF и добавляли дифторуксусный ангидрид (4 экв.). Смесь

перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с помощью р-TLC (гексан/EtOAc от 8:2 до 2:8) с получением требуемого продукта (34 мг, 0,1 ммоль, выход 16%).

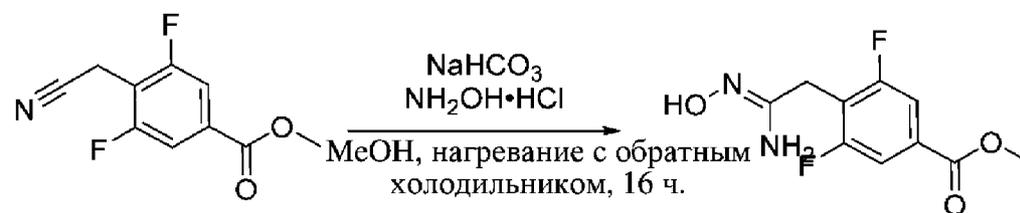
Стадия E



2-(6-(1-Азидо-2-(пирролидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (34 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (1 экв.) растворяли в 0,5 мл DMSO. Добавляли аскорбат натрия (0,4 экв.) и пентагидрат сульфата меди (0,2 экв.) в виде растворов в воде. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC (ACN/ H_2O /0,1% FA) без какой-либо обработки с получением требуемого продукта в виде бис-форматной соли (2,8 мг, 0,006 ммоль, выход 6%, масса/заряд 454,11 [МН⁺]).

Пример 50. Синтез *N*-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 145)

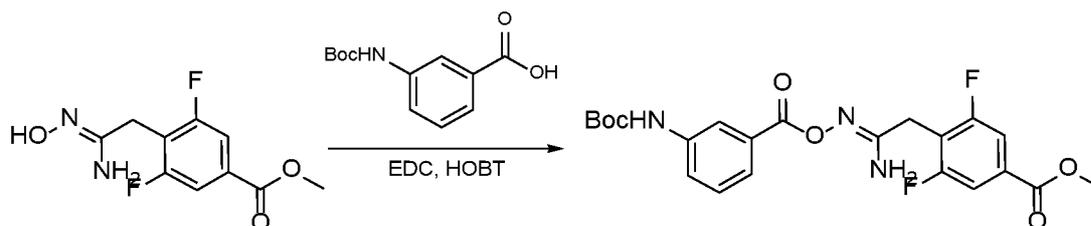
Стадия А



Раствор метил-4-(цианометил)-3,5-дифторбензоата (2,1 г, 10 ммоль, 1 экв.), гидрокарбоната натрия (1,05 экв.) и гидрохлорида гидроксилamina (1,05 экв.) в 20 мл MeOH при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение ночи. С

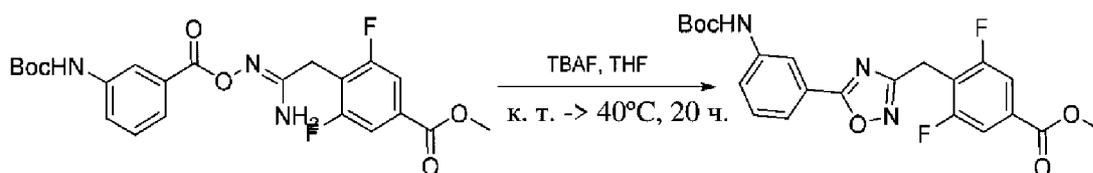
помощью TLC выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и EtOAc. Твердое вещество, которое образовывалось, собирали путем фильтрования и ополаскивали водой и метанолом. Осажденный порошок высушивали при пониженном давлении (1,7 г, 7 ммоль, выход 70%).

Стадия В



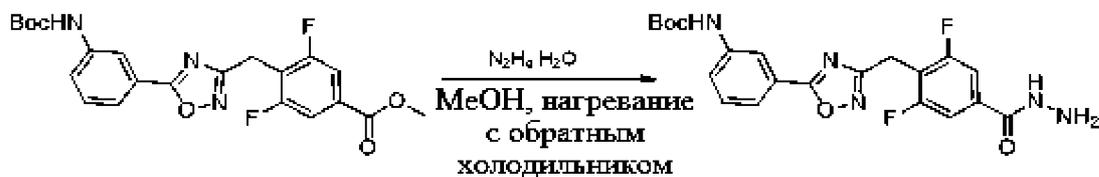
Раствор 3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты (1 экв.), EDC (1,1 экв.) и HOBT (1,05 экв.) в 8 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли амидоксим, полученный на стадии А (515 мг, 2,1 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. С помощью HPLC выявляли полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли водой. Образовавшееся белое твердое вещество промывали водой и высушивали на воздухе (862 мг, 1,86 ммоль, выход 88%).

Стадия С



Фторид тетрабутиламмония (2,4 экв.) добавляли порциями в раствор метил-4-(2-амино-2-(((3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)бензоил)окси)имино)этил)-3,5-дифторбензоата (862 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.) в THF. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и нагревали до 40°C в течение 2 ч. С помощью TLC (DCM/MeOH 95:5) наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и МТВЕ. Органические слои промывали водой (3 раза) и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, выпаривали и высушивали в вакууме с получением целевого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный остаток применяли на следующей стадии без очистки (735 мг, 1,65 ммоль, выход 89%).

Стадия D



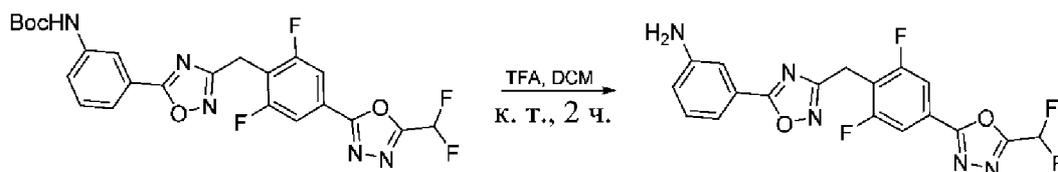
Раствор метил-4-((5-(3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-3,5-дифторбензоата (735 мг, 1,65 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (15 экв.) в 20 мл MeOH перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением чистого целевого соединения в виде белого твердого вещества (685 мг, 1,54 ммоль, выход 93%).

Стадия E



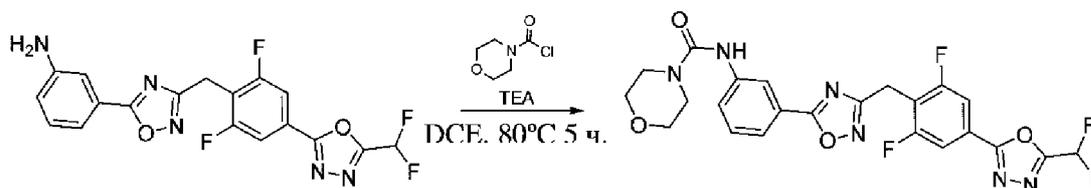
Дифторуксусный ангидрид (4 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-(3-(3-(2,6-дифтор-4-(гидразинкарбонил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)карбамата (685 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) в 5 мл DMF при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 ч. Затем смеси обеспечивали достижение к. т. и перемешивали в течение ночи. Превращение подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/EtOAc от 97:3 до 95:5) с получением продукта (80 мг, 0,16 ммоль, выход 10%).

Стадия F



трет-Бутил-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)карбамат (80 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) растворяли в 3 мл DCM и добавляли трифторуксусную кислоту (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. с отслеживанием превращения с помощью TLC. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме с получением 61 мг продукта (0,15 ммоль, выход 95%).

Стадия G



Морфолин-4-карбонилхлорид (2,5 экв.) и триэтиламин (4 экв.) добавляли в раствор 3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина (61 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в 2 мл DCE. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Превращение проверяли с помощью LC-MS. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, выпаривали и высушивали под вакуумом. Остаток подвергали препаративной HPLC. После выпаривания фракций, содержащих продукт, получали 22 мг целевого соединения (0,043 ммоль, выход 28%, масса/заряд 519,13 [MН⁺]).

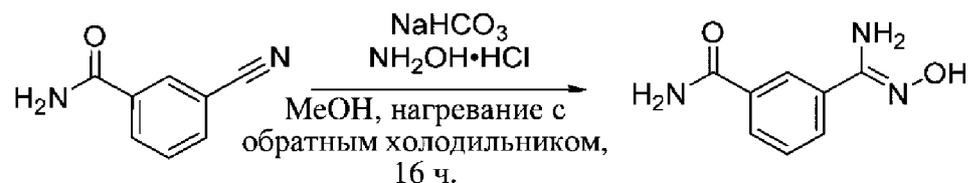
Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН+]
100		420	247		412,02*
141		407,12	254		525,2
191		425,14*	259		517,15*
208		552,97*	262		397,97
228		483,2			

* Наблюдали $[M+ACN+H]^+$.

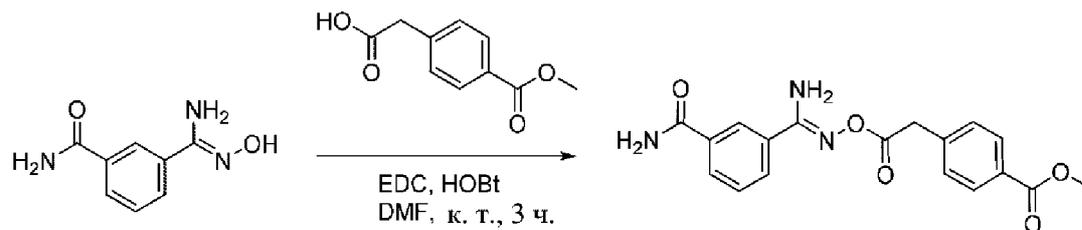
Пример 51. Синтез 3-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (соед. 226)

Стадия А



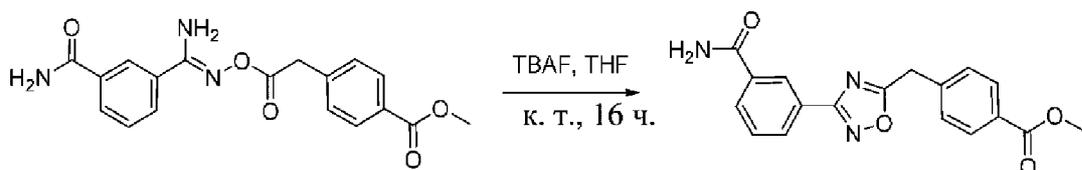
Раствор 3-цианобензамида (1 г, 6,8 ммоль, 1 экв.), гидрокарбоната натрия (2 экв.) и гидрохлорида гидроксилamina (2 экв.) в 15 мл MeOH при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Превращение отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество применяли в следующей реакции без дополнительной очистки (940 мг, 5,2 ммоль, выход 76%).

Стадия В



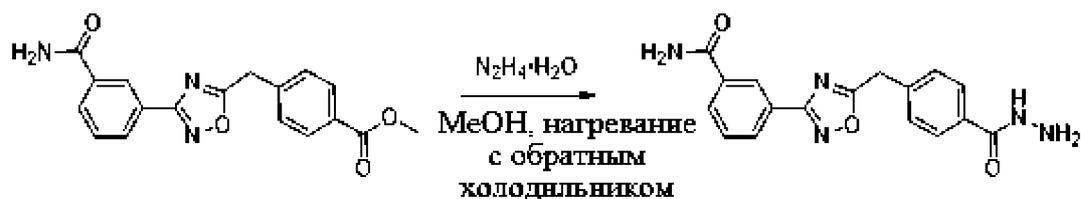
Раствор 2-(4-(метоксикарбонил)фенил)уксусной кислоты (250 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), EDC (1,2 экв.) и HOBT (1,1 экв.) в 5 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли амидоксим, полученный на стадии А (230 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали и выпаривали в вакууме с получением чистого целевого соединения (213 мг, 0,6 ммоль, выход 46%).

Стадия С



Фторид тетрабутиламмония (1,5 экв.) добавляли порциями в раствор метил-(Z)-4-(2-(((амино(3-карбамоилфенил)метил)амино)окси)-2-оксоэтил)бензоата (213 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в 8 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью TLC наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора. Органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH от 98:2 до 9:1) с получением достаточно чистого целевого соединения (77 мг, 0,23 ммоль, выход 38%).

Стадия D



Раствор метил-4-((3-(3-карбамоилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)бензоата (77 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (5 экв.) в 5 мл MeOH перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в ацетонитриле и дважды выпаривали с получением требуемого продукта, который высушивали под вакуумом (77 мг, 0,023 ммоль, выход 100%).

Стадия E



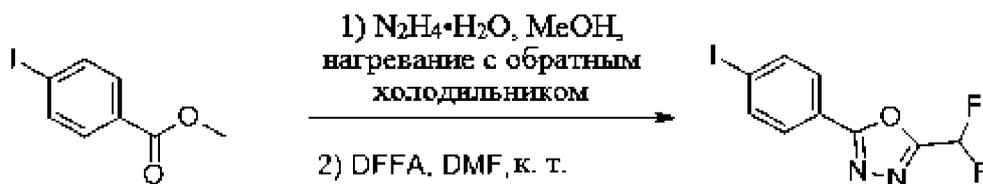
Дифторуксусный ангидрид (3 экв.) добавляли в раствор 3-(5-(4-(гидразинкарбонил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (77 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) в 2 мл DMF при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением целевого соединения (15 мг, 0,036 ммоль, выход 16%, масса/заряд 397,89 [MH⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН ⁺]
135		370,94	383		456,16
375		370,19	408		388,19
379		438,40			

Пример 52. Синтез 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-амина (соед. 243)

Стадия А



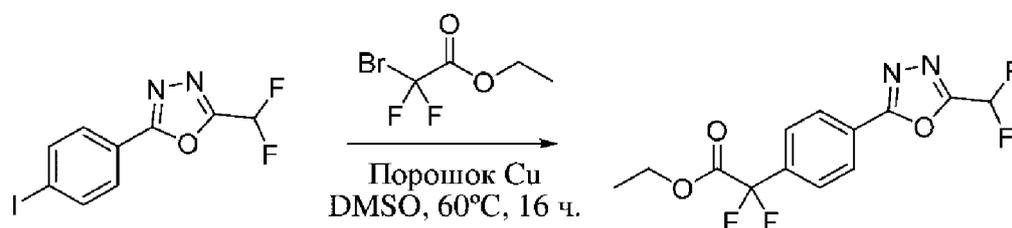
Метил-4-йодбензоат (5 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (5 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , солевого раствора, высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали 4,37 г (16,2 ммоль) промежуточного соединения гидразида.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в сухом DMF (3 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (4 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-

MS наблюдали полное превращение, при этом образовывалось 50% требуемого продукта.

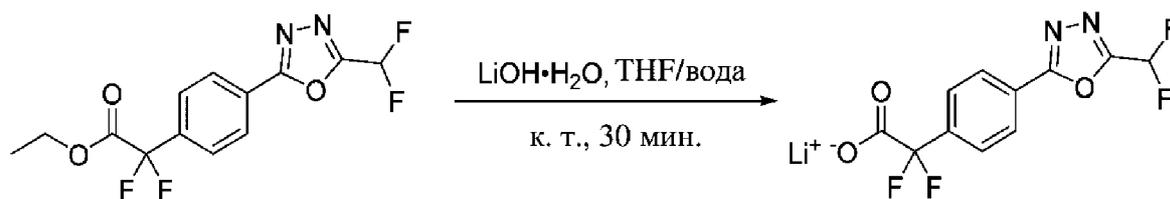
Реакционную смесь разбавляли водой, при этом образовывался белый осадок, который собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали на воздухе в течение ночи. Полученное твердое вещество суспендировали в 60 мл хлороформа, фильтровали и дважды ополаскивали еще хлороформом. Фильтрат концентрировали и остаток высушивали *in vacuo* (3,5 г, 9,7 ммоль, выход 50%).

Стадия В



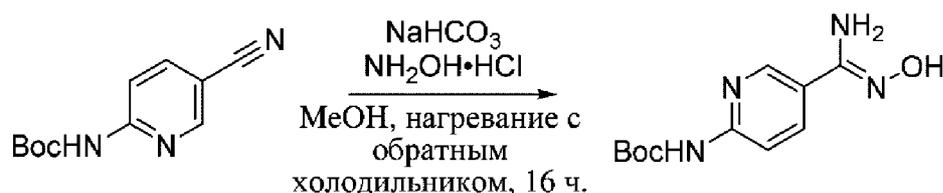
Порошок меди (2,6 экв.) перемешивали в 0,1 М HCl в течение 10 мин., а затем фильтровали. Данную процедуру повторяли с использованием воды, метанола и ацетона. Порошок высушивали в вакууме в течение 10 мин. и добавляли в раствор 2-(дифторметил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазола (500 мг, 1,55 ммоль, 1 экв.) и этилбромдифторацетата (1 экв.) в DMSO (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение в продукт. Смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали, промывали с помощью воды (2 раза), насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (2 раза) и солевого раствора, высушивали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 9:1 до 8:2) с получением чистого целевого продукта (367 мг, 1,15 ммоль, выход 74%).

Стадия С



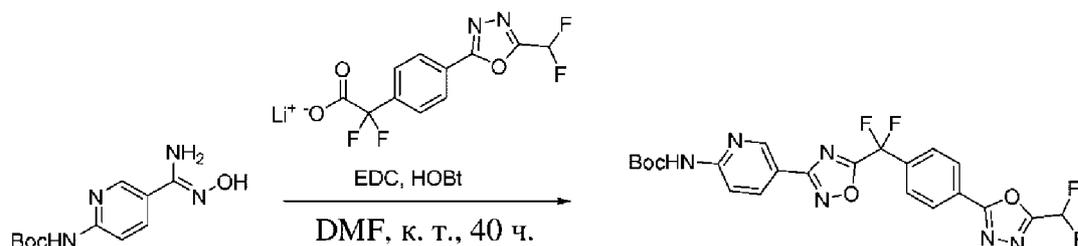
Этил-2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2,2-дифторацетат (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и моногидрат гидроксида лития растворяли в смеси THF и воды 2:1. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. С помощью TLC (элюент DCM/MeOH 98:2) выявляли полное превращение. Реакционную смесь выпаривали, снова суспендировали в ацетонитриле и концентрировали. Полученный остаток применяли на следующей стадии без очистки (139 мг, 0,46 ммоль, выход 99%).

Стадия D



Раствор *tert*-бутил-(5-цианопиридин-2-ил)карбамата (853 мг, 3,9 ммоль, 1 экв.), гидрокарбоната натрия (1,1 экв.) и гидрохлорида гидроксиламина (1,1 экв.) в 10 мл метанола при перемешивании нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Превращение отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в ацетонитриле и дважды выпаривали. Полученное белое твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (978 мг, 3,87 ммоль, выход 99%).

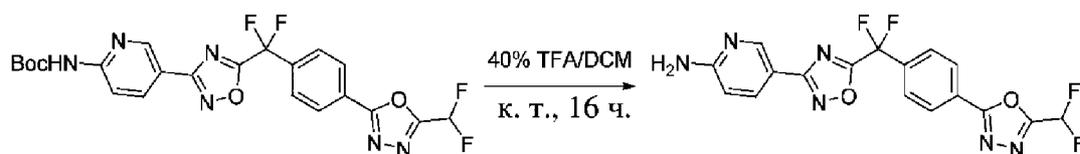
Стадия E



Раствор 2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2,2-дифторацетата лития, полученного на стадии C (37 мг, 0,125 ммоль, 1 экв.), EDC (2,2 экв.) и HOBT (1,1 экв.) в 1 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Амидоксим, полученный на стадии D (31 мг, 0,125 ммоль, 1 экв.), добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали в течение 40 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение в продукт.

Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали и выпаривали под вакуумом с получением целевого соединения (38 мг, 0,075 ммоль, выход 60%). Неочищенный остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

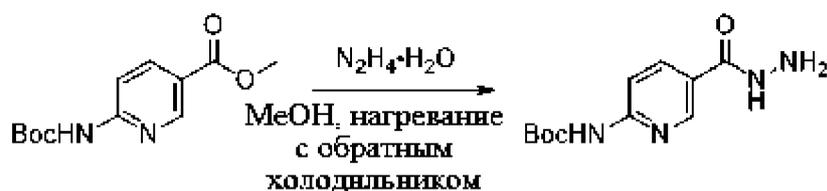
Стадия F



трет-Бутил-(5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамат (38 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) растворяли в 40% растворе TFA в DCM (850 мкл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, дважды промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, выпаривали и подвергали препаративной HPLC. После выпаривания фракций, содержащих продукт, получали 5,8 мг целевого соединения (0,014 ммоль, выход 19%, масса/заряд 448,14 [M+H+ACN]⁺).

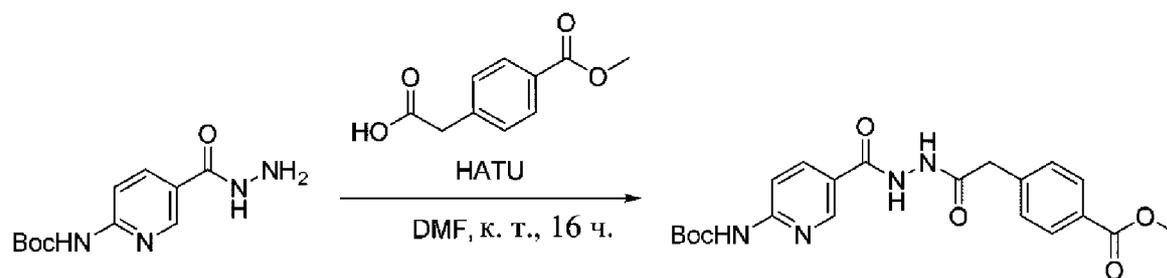
Пример 53. Синтез 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амина (соед. 218)

Стадия А



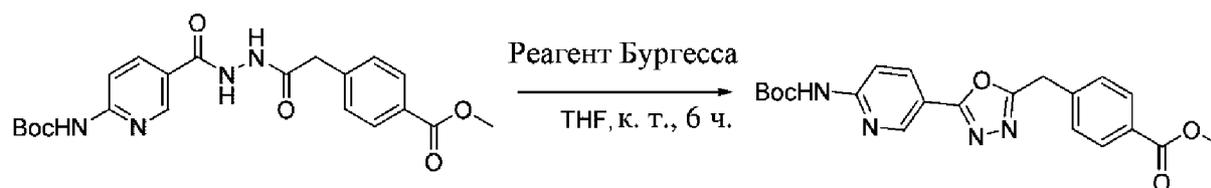
Раствор метил-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)никотината (1 г, 3,9 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (5 экв.) в 20 мл MeOH перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью TLC (DCM/MeOH 95:5) выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток повторно суспендировали в ацетонитриле и снова выпаривали с получением чистого целевого соединения (1 г, 3,9 ммоль, выход 100%).

Стадия В



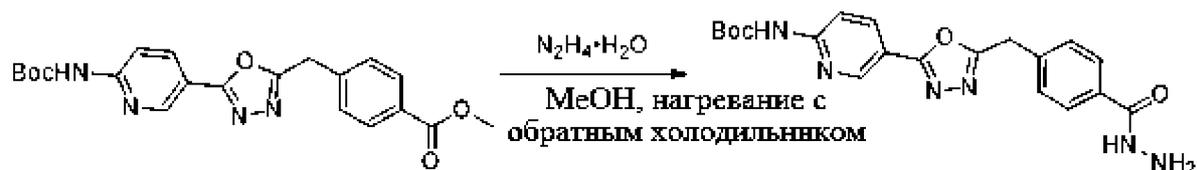
Смесь 2-(4-(метоксикарбонил)фенил)уксусной кислоты (766 мг, 3,9 ммоль, 1 экв.) и HATU (1,5 экв.) в 4 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли гидразид, полученный на предыдущей стадии (1 экв.), и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью 1 М HCl, насыщ. водн. раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный бежевый неочищенный остаток (смесь продукта и побочного продукта в соотношении практически 1:1) непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия С



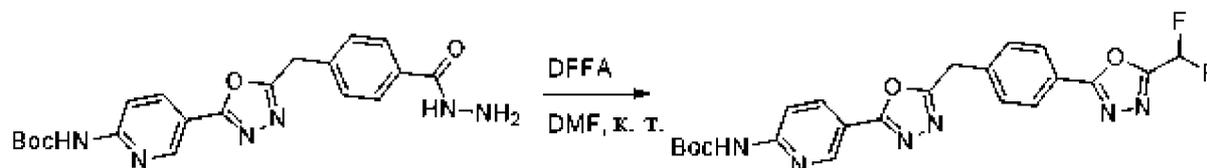
Метил-4-(2-(2-(6-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)никотиноил)гидразинил)-2-оксоэтил)бензоат (1,1 г, 2,56 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл THF. Реагент Бургесса (2,5 экв.) добавляли порциями в перемешиваемую смесь при к. т. в течение 6 ч. Затем реакцию смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали 4 раза с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и один раз с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Таким образом, полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 300 мг целевого соединения в виде белого твердого вещества (0,73 ммоль, выход 28%).

Стадия D



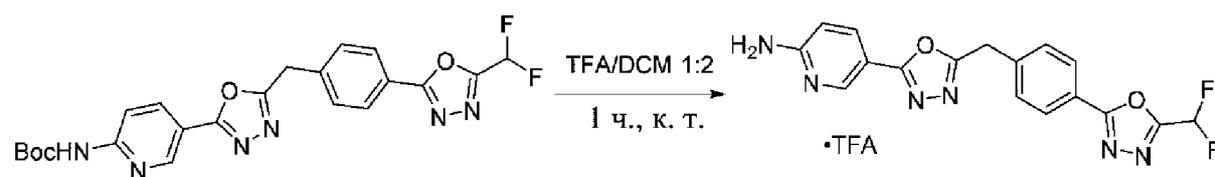
Раствор метил-4-((5-(6-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензоата (150 мг, 0,365 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (15 экв.) в 10 мл MeOH перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением чистого целевого соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, 0,365 ммоль, выход 100%).

Стадия E



Дифторуксусный ангидрид (3 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-(5-(5-(4-(гидразинкарбонил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата (150 мг, 0,365 ммоль, 1 экв.) в 5 мл DMF при 0°C. Реакционной смеси обеспечивали достижение к. т., а затем перемешивали в течение 1 ч. Превращение подтверждали с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (4 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, выпаривали и высушивали в вакууме. Полученный остаток подвергали препаративной HPLC. После выпаривания фракций получали 15 мг требуемого продукта (0,032 ммоль, выход 9%).

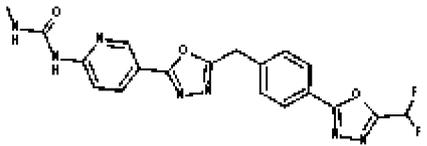
Стадия F



трет-Бутил-(5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (15 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) растворяли в 50% смеси TFA (10 экв.) в DCM.

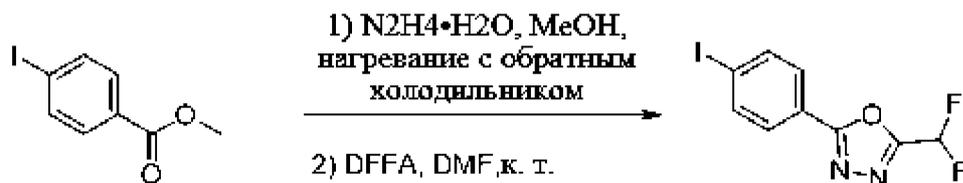
Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. с отслеживанием превращения с помощью TLC. Смесь выпаривали до сухого состояния и остаток растирали с эфиром с получением чистого продукта в виде TFA-соли (15 мг, 0,032, выход 100%, масса/заряд 371,2 [MH⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
170		428,15

Пример 54. Синтез 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)изоксазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 202)

Стадия А

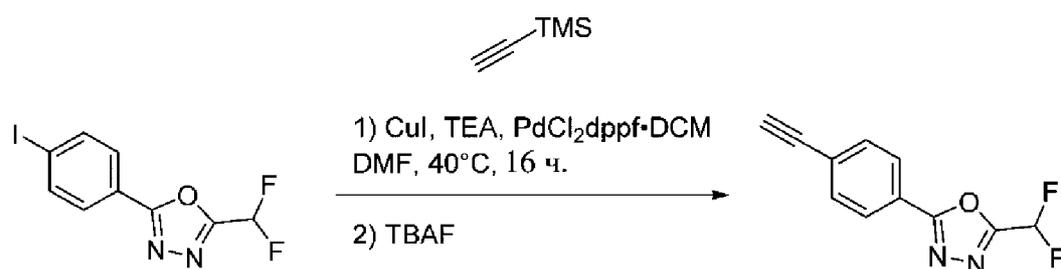


Метил-4-йодбензоат (5 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (5 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира в гидразид. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали 4,37 г (16,2 ммоль) промежуточного соединения гидразида.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в сухом DMF (3 мл) в атмосфере аргона. Медленно добавляли дифторуксусный ангидрид (4 экв.), поддерживая температуру ниже 30°C (баня со смесью лед/NaCl). После завершения добавления обеспечивали достижение температуры, соответствующей к. т. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение, при этом образовывалось 50% требуемого продукта.

Реакционную смесь разбавляли водой, при этом образовывался белый осадок, который собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали на воздухе в течение ночи. Полученное твердое вещество суспендировали в 60 мл хлороформа, фильтровали и дважды ополаскивали еще хлороформом. Фильтрат концентрировали и остаток высушивали *in vacuo* (3,5 г, 9,7 ммоль, выход 50%).

Стадия В

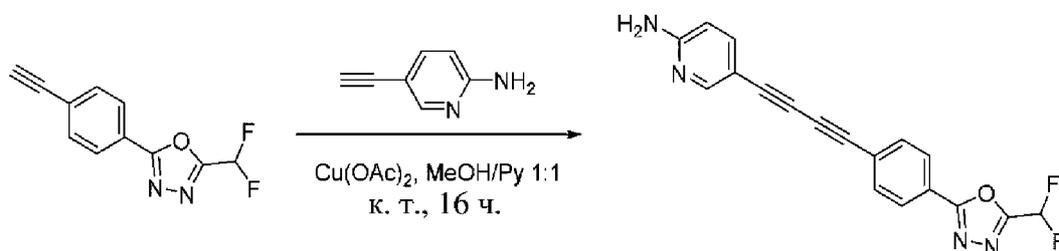


Триэтиламин (1 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,1 экв.) добавляли в дегазированную смесь 2-(дифторметил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазола (1,5 г, 4,6 ммоль, 1 экв.), этинил(триметил)силана (1,5 экв.) и йодида меди (0,1 экв.) в 20 мл DMF. Реакционную смесь дегазировали в течение 20 мин., нагревали при 40°C и перемешивали в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в требуемое промежуточное соединение.

Фторид тетрабутиламмония (1 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 раза). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM) с получением 230 мг (1 ммоль, выход 22%) требуемого продукта.

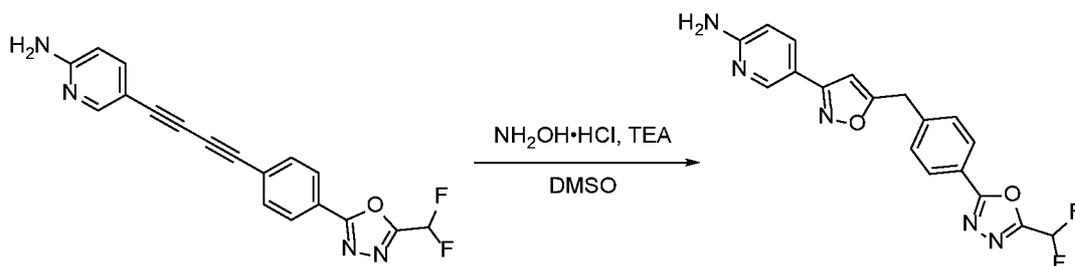
Стадия С



2-(Дифторметил)-5-(4-этинилфенил)-1,3,4-оксадиазол (210 мг, 0,95 ммоль, 1 экв.) и 5-этинилпиридин-2-амин (5 экв.) растворяли в смеси метанола и пиридина 1:1 (10 мл). Смесь дегазировали аргоном и добавляли ацетат меди (2 экв.) в потоке аргона. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи.

Затем реакционную смесь фильтровали и полученное твердое вещество промывали с помощью MeOH, EtOAc и DCM. Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (3 раза), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/DCM) с получением 50 мг требуемого продукта (0,15 ммоль, выход 15%).

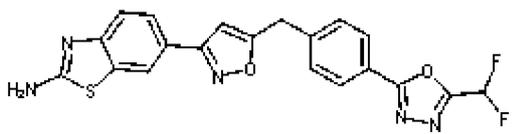
Стадия D



5-[4-[4-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]бута-1,3-диинил]пиридин-2-амин (50 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMSO (2 мл). Добавляли триэтиламин (6 экв.) и гидрохлорид гидроксилamina (3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. смесь подвергали препаративной

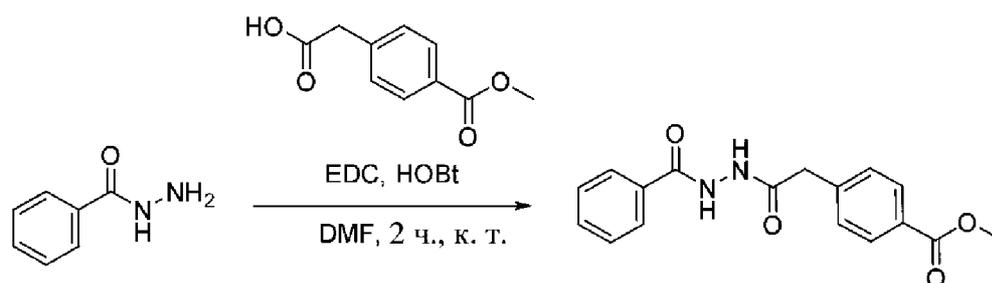
HPLC (0,1% FA/ACN/вода) с получением требуемого продукта (4,4 мг, 0,012 ммоль, выход 9,6%, масса/заряд 369,71 [МН+]).

Следующее соединение получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [МН+]
366		426,10

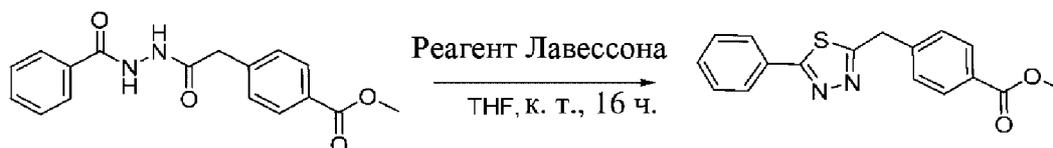
Пример 55. Синтез 2-(дифторметил)-5-(4-((5-фенил-1,3,4-гиадиазол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 238)

Стадия А



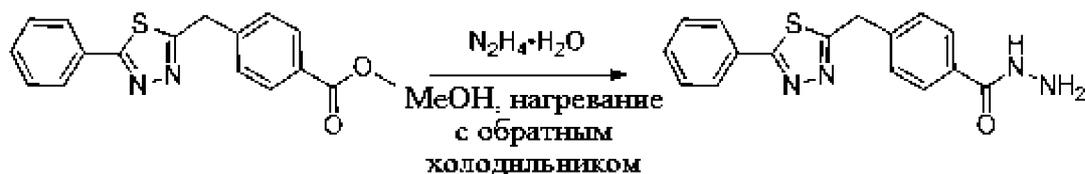
Раствор 2-(4-(метоксикарбонил)фенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.), EDC (1,2 экв.) и HOBT (1,1 экв.) в 4 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 10 минут. Добавляли бензогидразид (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали и выпаривали в вакууме с получением чистого целевого соединения (343 мг, 1,1 ммоль, выход 71%).

Стадия В



Смесь метил-4-(2-(2-бензоилгидразинил)-2-оксоэтил)бензоата (343 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и реагента Лавессона (1,5 экв.) в THF (5 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , воды и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Таким образом, полученное целевое соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (340 мг, 1,1 ммоль, выход 99%).

Стадия С



Раствор метил-4-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)бензоата (340 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (5 экв.) в 5 мл метанола перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. С помощью LC-MS выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в ацетонитриле и дважды выпаривали с получением требуемого продукта, который высушивали под вакуумом (340 мг, 1,1 ммоль, выход 100%).

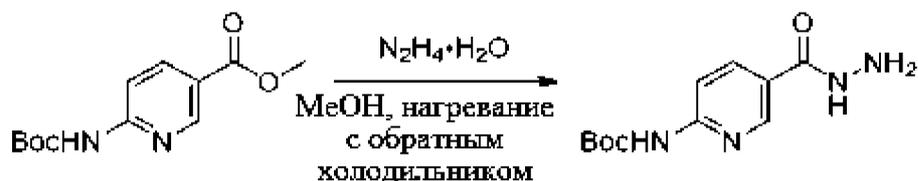
Стадия D



Дифторуксусный ангидрид (3 экв.) добавляли в раствор 3-(5-(4-(гидразинкарбонил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (340 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в 5 мл DMF при 0°C . Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , воды и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением целевого соединения (41 мг, 0,11 ммоль, выход 10%, масса/заряд 370,85 [MН⁺]).

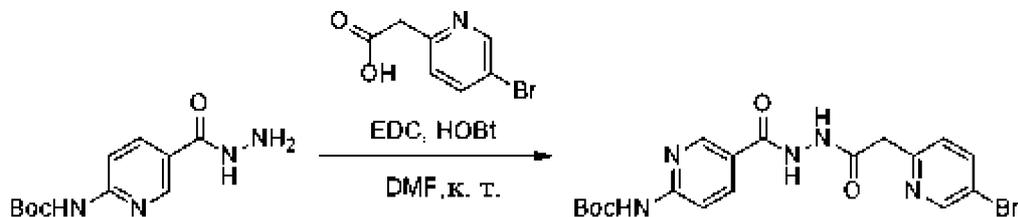
Пример 56. Синтез *N*-(5-(5-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 102)

Стадия А



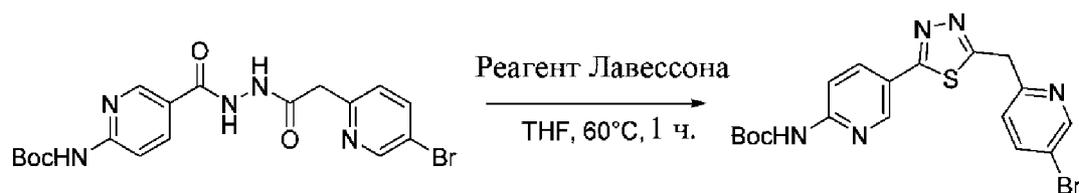
Раствор метил-6-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)никотината (1 г, 3,9 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (5 экв.) в 20 мл MeOH перемешивали при 70°C в течение ночи. С помощью TLC (DCM/MeOH 95:5) выявляли полное превращение. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток повторно суспендировали в ацетонитриле и снова выпаривали с получением чистого целевого соединения (1 г, 3,9 ммоль, выход 100%).

Стадия В



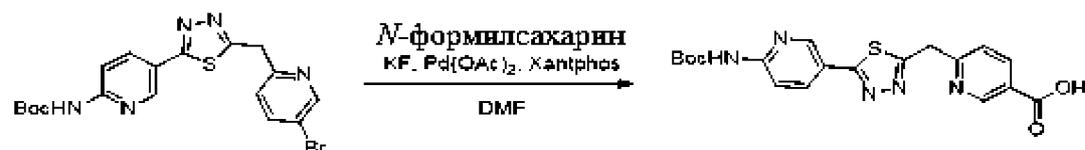
Раствор 2-(5-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты (342 мг, 1,58 ммоль, 1 экв.), EDC (1,2 экв.) и HOBT (1,1 экв.) в 4 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 15 минут. Добавляли *tert*-бутил-(5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)карбамат (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. С помощью LC-MS выявляли полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок, который образовывался, собирали путем фильтрования и ополаскивали водой (5 раз), высушивали под вакуумом с получением чистого целевого продукта в виде желтого твердого вещества (483 мг, 1,07 ммоль, выход 68%).

Стадия С



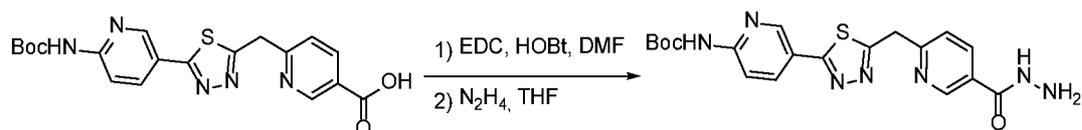
Смесь *tert*-бутил-(5-(2-(2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетил)гидразин-1-карбонил)пиридин-2-ил)карбамата (483 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) и реагента Лавессона (1,5 экв.) в THF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 9:1 до 1:1) с получением целевого соединения в виде чистого твердого вещества (221 мг, 0,49 ммоль, выход 46%).

Стадия D



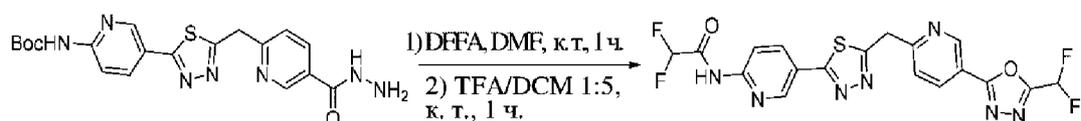
В высушенную над пламенем колбу загружали *tert*-бутил-(5-(5-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (220 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.), *N*-формилсахарин (1,5 экв.), фторид калия (2,5 экв.) и Xantphos (0,1 экв.). Добавляли сухой DMF (1 мл). Pd(OAc)₂ (0,05 экв.) добавляли в полученную смесь, которую дегазировали с помощью Ar, и при перемешивании нагревали при 80°C в течение 2 дней. С помощью LC-MS выявляли частичное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (4 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM/MeOH/муравьиная кислота от 9:1:0 до 8:2:0 до 9:1:0,02) с получением целевого соединения (59 мг, 0,14 ммоль, выход 29%).

Стадия E



Раствор 6-((5-(6-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)никотиновой кислоты (59 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.), EDC (1,2 экв.) и HOBT (1,2 экв.) в 2 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли 1 М раствор гидразина в THF (4 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. С помощью LC-MS выявляли частичное превращение. Смесь выпаривали до сухого состояния и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH от 95:5 до 9:1) с получением целевого соединения (7 мг, 0,016 ммоль, выход 11%).

Стадия F

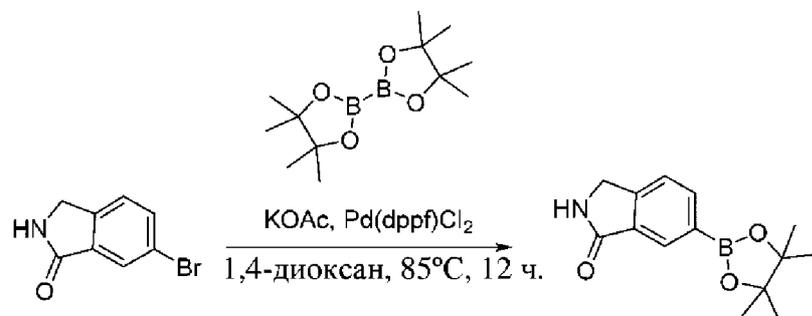


Дифторуксусный ангидрид (4 экв.) добавляли в раствор *tert*-бутил-(5-(5-((5-(гидразинкарбонил)пиридин-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)карбамата (7 мг, 0,016 ммоль, 1 экв.) в 0,5 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. В соответствии с LC-MS исходный материал был полностью превращен в промежуточное соединение с защитной группой Boc и требуемый продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, воды и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенное промежуточное соединение суспендировали в смеси TFA:DCM 1:5 (600 мкл) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (2 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого целевого соединения (0,6 мг, 0,001 ммоль, выход 9%, масса/заряд 465,65 [MH⁺]).

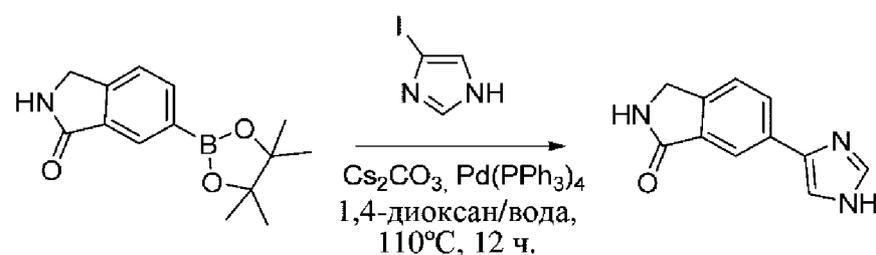
Пример 57. Синтез 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-она (соед. 292)

Стадия А



Раствор 6-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она (500 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.), бис(пинаcolato)дибора (1,5 экв.) и ацетата калия (3 экв.) в 1,4-диоксане (10,0 мл) дегазировали путем продувания аргоном в течение 15 мин. Затем [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,1 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую снова дегазировали аргоном в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 12 ч. После подтверждения завершения реакции с помощью TLC реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали, и, таким образом, полученный неочищенный остаток суспендировали в EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 95:5) с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (690 мг, 1,87 ммоль, выход 79%).

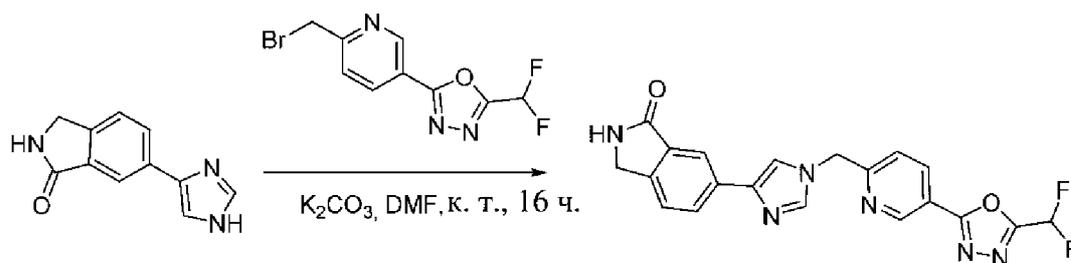
Стадия В



6-(4,4,5,5-Тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (234 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.), 4-йод-1Н-имидазол (1 экв.) и карбонат цезия (1,5 экв.) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода 4:1 (2,5 мл). Реакционную смесь продували аргоном и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч.

Затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу дополнительно экстрагировали смесью CHCl₃/IPA 3:1. Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 8:2) с получением требуемого продукта (60 мг, 0,27 ммоль, выход 30%).

Стадия С

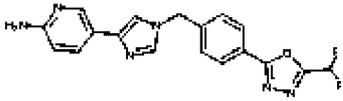
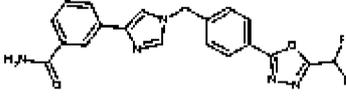


2-[6-(Бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 39 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор 6-(1Н-имидазол-4-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (1 экв.) и карбоната калия (2 экв.) в 1 мл DMF. Колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После выявления полного превращения исходного материала реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (12 мг, 0,03 ммоль, выход 21%, масса/заряд 409,07 [МН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

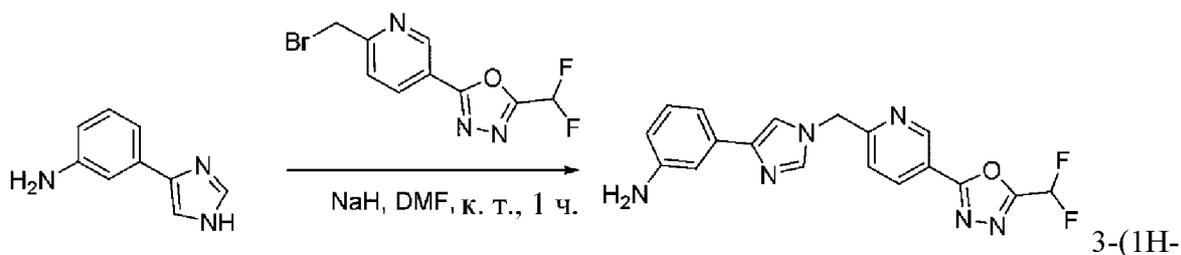
Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
294		408,28
300		425

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой, начиная с соответствующих боронатных эфиров (стадия В).

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
151		369,05
223		396,01

Пример 58. Синтез 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-она (соед. 264)

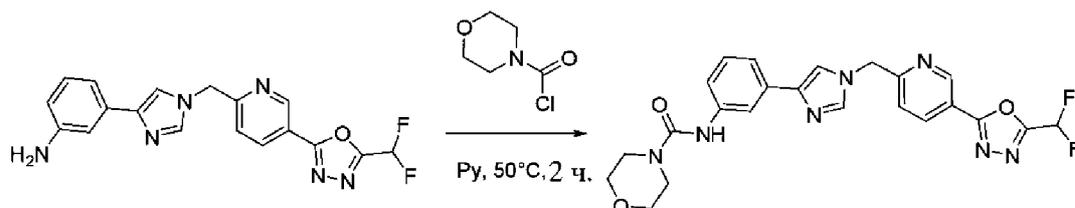
Стадия А



Имидазол-4-ил)анилин (1,25 экв.) растворяли в 3 мл DMF и добавляли гидрид натрия (1,25 экв.). После перемешивания смеси в течение 30 мин. добавляли 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное

соединение А, 146 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., а затем ее разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (165 мг, 0,28 ммоль, выход 45%).

Стадия В



3-[1-[[5-[5-(Дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]анилин (135 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл пиридина и добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После завершения смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (ACN/вода) с получением требуемого продукта (45 мг, 0,09 ммоль, выход 38%, масса/заряд 481,86 [MН⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

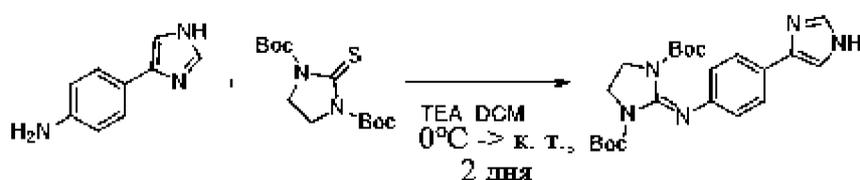
Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН ⁺]
287		481,21

Следующее соединение синтезировали в соответствии со стадией А данной процедуры.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MН+]
197		368,03

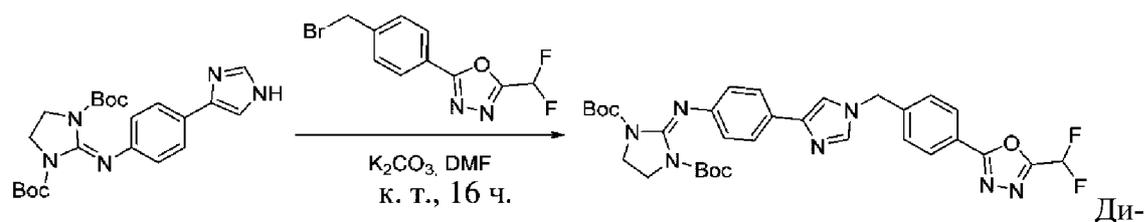
Пример 59. Синтез 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-она (соед. 22)

Стадия А



Хлорид ртути(II) (1,1 экв.) добавляли в раствор 4-(1H-имидазол-4-ил)анилина (250 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.), ди-*трет*-бутил-2-тиоксоимидазолидин-1,3-дикарбоксилата (1 экв.) и триэтиламина (3,1 экв.) в 10 мл DCM при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., а затем при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и DCM. Смесь фильтровали и фильтрат промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное бежевое твердое вещество применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (470 мг, 1,1 ммоль, выход 70%).

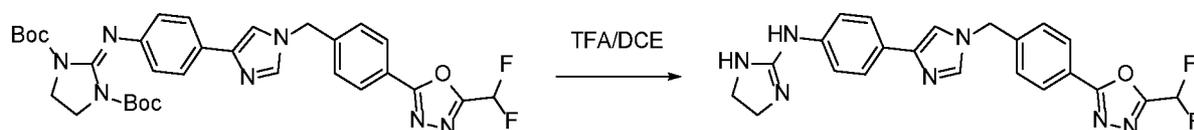
Стадия В



Ди-*трет*-бутил-2-((4-(1H-имидазол-4-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (250 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (1,1 экв.) суспендировали в 2,5 мл DMF. Через 15 мин. 2-[4-(бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

(промежуточное соединение В, 1 экв.) добавляли в суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь, которую экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (3x) и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 3:7 до 5:95) с получением продукта в виде фиолетового твердого вещества (150 мг, 0,23 ммоль, выход 40%).

Стадия С



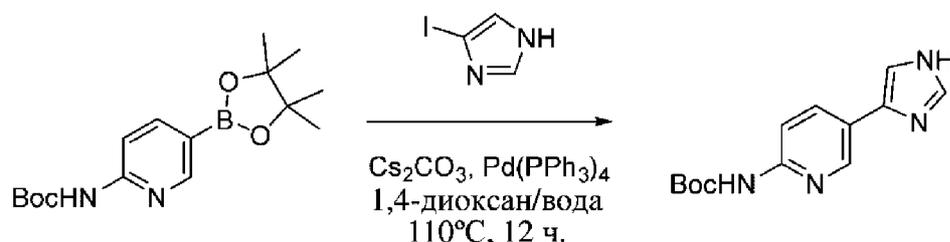
Ди-*tert*-бутил-2-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (150 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) растворяли в DCE и добавляли TFA (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (ACN/вода/FA) и лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (70 мг, 0,16 ммоль, выход 68%, масса/заряд 436,07 [MН⁺]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
20		437,08	380		454,15
357		454,30	381		472,17
358		470,23	388		437,97
359		472,4			

Пример 60. Синтез 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 12) и 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 126)

Стадия А

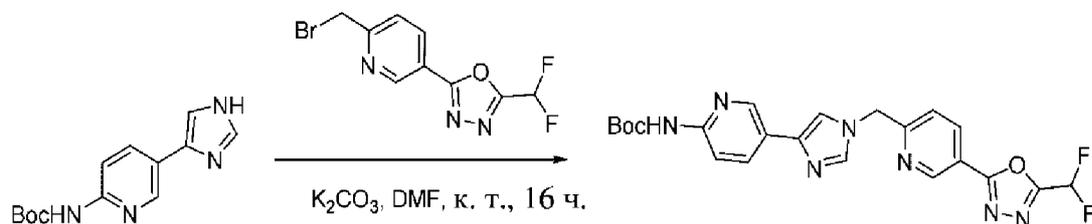


tert-Бутил-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамат (400 мг, 1,25 ммоль, 1 экв.), 4-йод-1H-имидазол (1 экв.), карбонат цезия (2,5 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,1 экв.) суспендировали в растворе диоксан/вода 3:1 (12 мл) и дегазировали с помощью Ar. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Превращение подтверждали с помощью LC-MS.

Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Органическую фазу промывали водой и выпаривали. Неочищенное вещество очищали

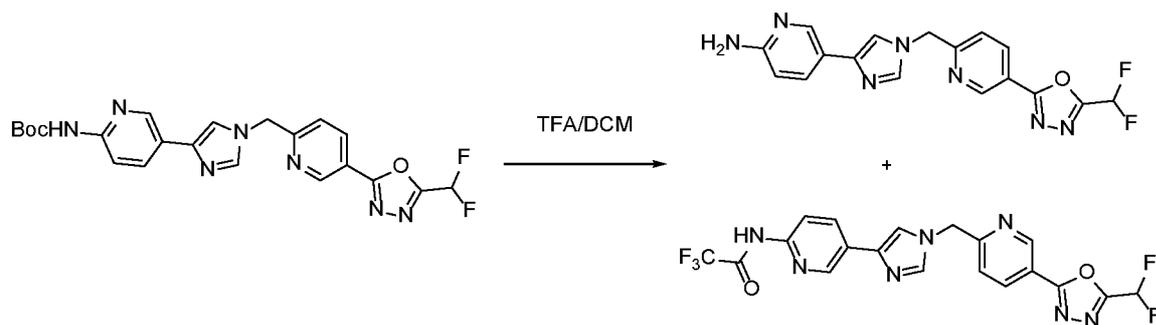
с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 228 мг требуемого продукта (0,876 ммоль, выход 70%).

Стадия В



Смесь *tert*-бутил-(5-(1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (1,25 экв.) и карбоната калия (2,5 экв.) в 5 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 203 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH от 98:2 до 9:1) с получением целевого соединения (50 мг, 0,1 ммоль, выход 15%).

Стадия С



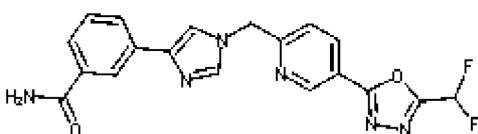
tert-Бутил-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-ил)карбамат (70 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) растворяли в 0,5 мл DCM и добавляли TFA (10 экв.) при к. т. В соответствии с LC-MS через 3 ч. превращение завершалось. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (2x) и солевого раствора. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом.

Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистых разделенных целевых соединений:

соед. 12: 18 мг, 0,05 ммоль, выход 32% (масса/заряд 369,73 [MH+]);

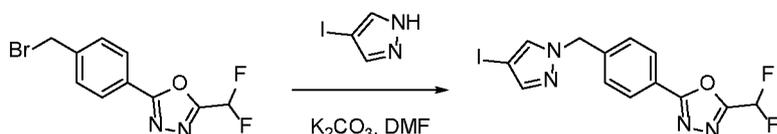
соед. 126: 5 мг, 0,01 ммоль, выход 7% (масса/заряд 447,89 [MH+]).

Следующее соединение синтезировали согласно этой же процедуре.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH+]
305		397,05

Пример 61. Синтез 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 211)

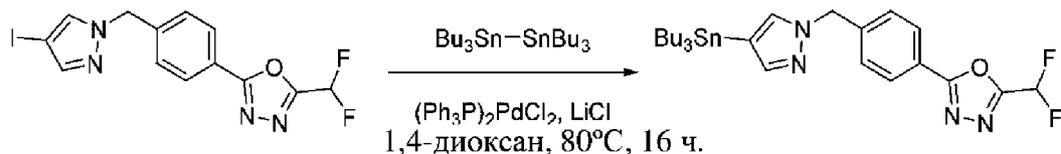
Стадия А



2-[4-(Бромметил)фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 500 мг, 1,73 ммоль, 1,0 экв.) и 4-йод-1H-пиразол (1 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Затем добавляли карбонат калия (2,0 экв.) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

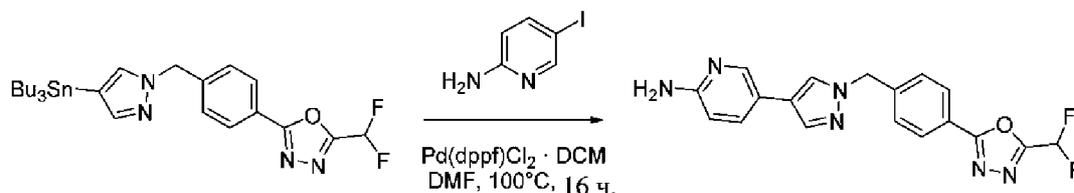
Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 4:1) с получением требуемого продукта (680 мг, 1,69 ммоль, выход 98%).

Стадия В



Раствор 2-(дифторметил)-5-(4-((4-йод-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (1079 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.), LiCl (6 экв.) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,05 экв.) в 10 мл 1,4-диоксана дегазировали аргоном. Добавляли бис(трибутилолово) (1,1 экв.), колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смеси обеспечивали достижение к. т., а затем летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 4:1) с получением 175 мг требуемого продукта (0,23 ммоль, выход 8%).

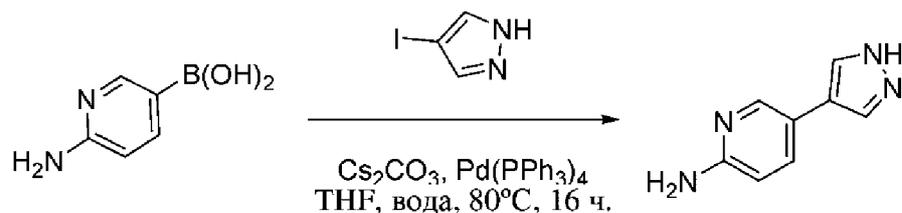
Стадия С



Раствор 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (175 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) и 5-йодпиридин-2-амин (1 экв.) в 2 мл DMF дегазировали аргоном. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (0,05 экв.), колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Далее смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH 9:1) с получением продукта, который дополнительно растирали с пентаном и высушивали in vacuo (53 мг, 0,14 ммоль, выход 61%, масса/заряд 369,06 [MН⁺]).

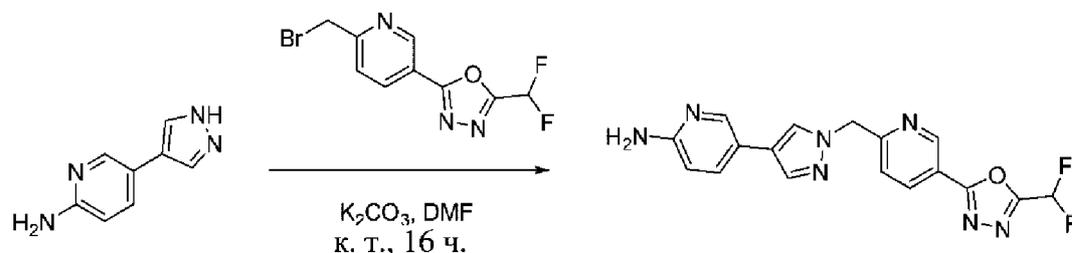
Пример 62. Синтез 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 13)

Стадия А



Смесь (6-аминопиридин-3-ил)бороновой кислоты (250 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.), 4-йод-1Н-пиразола (1 экв.) и карбоната цезия (3 экв.) в 3 мл смеси вода/THF в соотношении 2:1 дегазировали аргоном. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,05 экв.) и полученную смесь снова дегазировали. Реакционный сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали в инертной атмосфере при 80°C в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение в продукт. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды. Фазы разделяли и органический слой дополнительно экстрагировали водой (дважды). Объединенные водные слои промывали с помощью EtOAc, концентрировали, повторно выпаривали из MeCN (3 раза) и высушивали в вакууме. Полученный остаток (смесь с карбонатом цезия) применяли на следующей стадии без очистки (150 мг, 0,94, выход 82%).

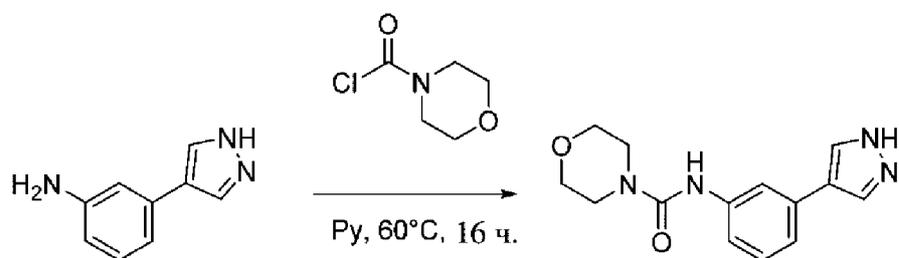
Стадия В



Смесь 5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (75 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и карбоната калия (2 экв.) в 3 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Добавляли 2-(6-(бромметил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение исходного бромида. Реакционную смесь концентрировали и подвергали препаративной HPLC с получением целевого соединения (16,5 мг, 0,044, выход 9%, масса/заряд 370,97 [МН⁺]).

Пример 63. Синтез *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 119)

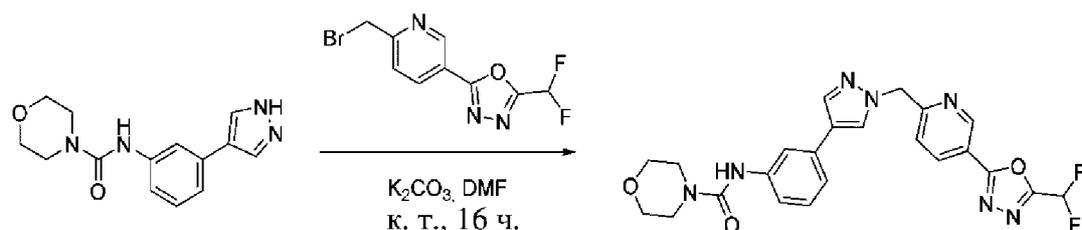
Стадия А



3-(1H-Пиразол-4-ил)анилин (250 мг, 1,57 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл пиридина и добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Весь исходный материал был израсходован, но требуемый продукт представлял собой лишь 25% от полученной смеси. Реакционную смесь выпаривали, растворяли в воде, подкисляли до pH = 3 и экстрагировали с помощью EtOAc.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0–10% MeOH/DCM).

Стадия В



N-[3-(1H-Пиразол-4-ил)фенил]морфолин-4-карбоксамид (44 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 1 мл DMF и добавляли карбонат калия (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем добавляли 2-[6-(бромметил)пиридин-3-ил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение А, 1 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (2x) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением

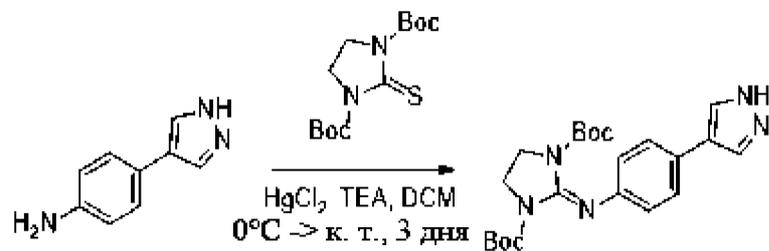
неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (C18, ACN/вода) с получением чистого указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,02 ммоль, выход 8%, масса/заряд 481,92 [MH+]).

Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [MH+]	Соед.	Структура	Масса/заряд [MH+]
227		480,98	334		396,93
333		396,17			

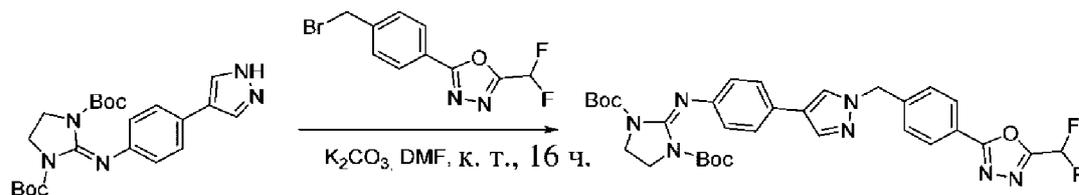
Пример 64. Синтез *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина (соед. 269)

Стадия А



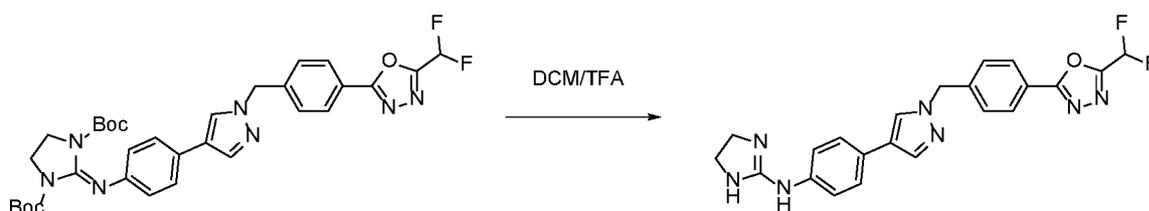
Хлорид ртути(II) (1,1 экв.) добавляли в раствор 4-(1H-имидазол-4-ил)анилина (242 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.), ди-*трет*-бутил-2-тиоксоимидазолидин-1,3-дикарбоксилата (1 экв.) и триэтиламина (3,1 экв.) в 10 мл DCM при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем обеспечивали достижение к. т. и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью воды и DCM. Слои разделяли и органическую фазу фильтровали. Фильтрат промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 , солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное бежевое твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (649 мг, 1,52, выход 100%).

Стадия В



Ди-*tert*-бутил-2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (300 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (1,1 экв.) суспендировали в 2,5 мл DMF. Через 15 мин. 2-(4-(бромметил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 1 экв.) добавляли в полученную суспензию и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь, которую экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc от 3:7 до 5:95) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (240 мг, 0,38 ммоль, выход 54%).

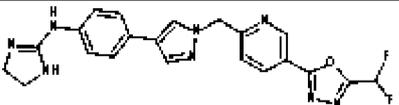
Стадия С



Ди-*tert*-бутил-2-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (240 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2,5 мл DCE и добавляли TFA (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и, таким образом, полученный остаток растворяли в ацетонитриле и концентрировали при пониженном давлении (3 раза). Темно-красный маслянистый остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества, в форме формиата. Данную формиатную соль (22 мг) растворяли в

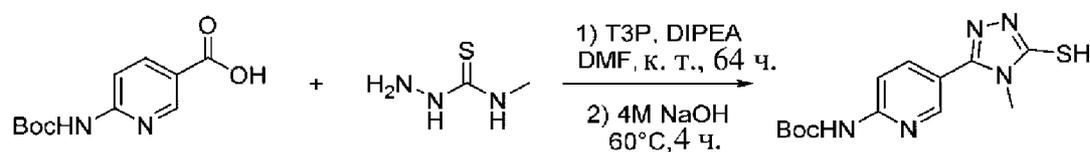
смеси вода/ацетонитрил и добавляли бикарбонат натрия в виде твердого вещества (слегка основной pH). При перемешивании происходило осаждение. Осадок собирали путем центрифугирования, и промывали минимальным количеством воды, и высушивали. После лиофилизирования получали продукт в виде свободного основания (15 мг, 0,03 ммоль, выход 9%, масса/заряд 436,11 [МН+]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [МН+]
270		437,13

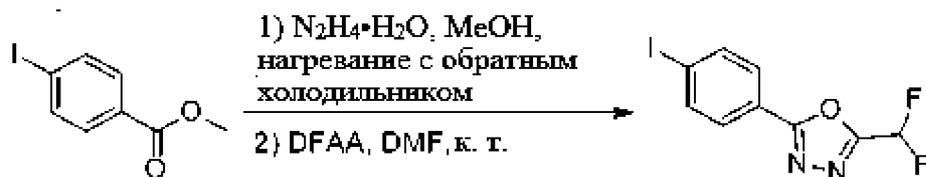
Пример 65. Синтез 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тио)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амина (соед. 285)

Стадия А



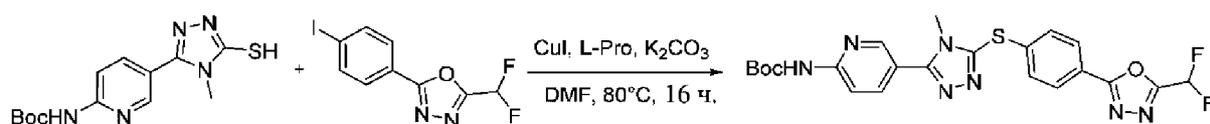
6-((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)никотиновую кислоту (300 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) и 4-метил-3-тиосемикарбазид (1,1 экв.) суспендировали в DMF. Добавляли T3P (1,5 экв., 50% раствор в DMF) и DIPEA (1,8 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 64 ч. С помощью LC-MS подтверждали образование промежуточного соединения реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, затем добавляли 4 М NaOH. Водную фазу отделяли, органический слой промывали с помощью 4 М NaOH. Водные слои собирали вместе и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Белое твердое вещество, которое образовывалось, собирали путем фильтрования. Таким образом, полученный неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (230 мг, 0,75 ммоль, выход 59%).

Стадия В



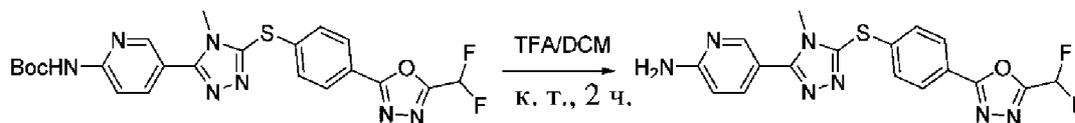
Метил-4-йодбензоат (5,07 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (25 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество (4,37 г) растворяли в 10 мл сухого DMF и добавляли DFAA (3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение исходного материала в продукт. При разбавлении смеси водой образовывался белый осадок. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали на воздухе в течение ночи. Полученное твердое вещество суспендировали в 60 мл хлороформа, фильтровали и дважды ополаскивали с помощью свежеприготовленного хлороформа. Фильтрат концентрировали и остаток высушивали под вакуумом с получением требуемого продукта (3,5 г, 9,8 ммоль, выход 51%).

Стадия С



Йодид меди (0,05 экв.), L-пролин (0,1 экв.) и карбонат калия (1,11 экв.) растворяли в 3 мл DMF. Реакционную смесь дегазировали, а затем добавляли 2-(дифторметил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазол (115 мг, 0,358 ммоль, 1,1 экв.) и *трет*-бутил-(5-(5-меркапто-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамат (100 мг, 0,325 ммоль, 1 экв.) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем разбавляли водой. Осаждалось желтое твердое вещество (70% требуемого продукта). Таким образом, полученный неочищенный продукт (87 мг, 0,17 ммоль, выход 53%) непосредственно применяли на следующей стадии.

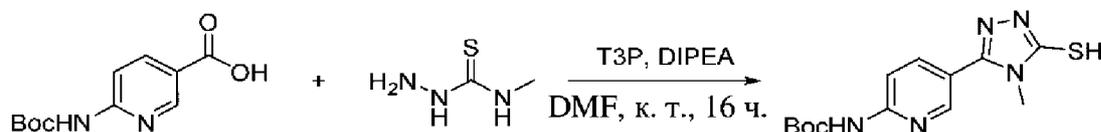
Стадия D



tert-Бутил-(5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тио)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамат (87 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл DCM. Добавляли TFA (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли DCM и смесь промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 (2x). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (0,1% FA/ACN/вода, C-18) с получением 34 мг (0,085 ммоль, выход 49%) указанного в заголовке соединения (масса/заряд 402,0 [MH⁺]).

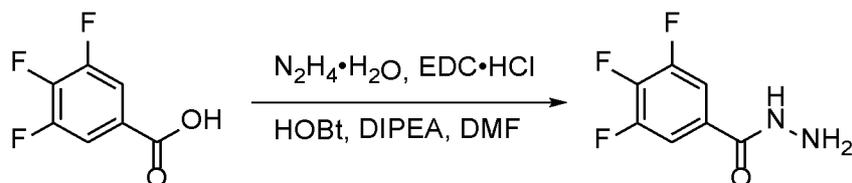
Пример 66. Синтез 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тио)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 284)

Стадия A



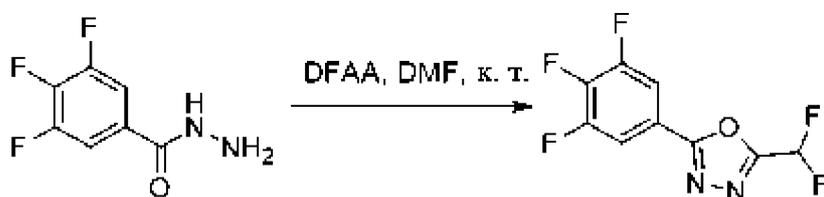
6-((*tert*-Бутоксикарбонил)амино)никотиновую кислоту (300 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) и 4-метил-3-тиосемикарбазид (1,1 экв.) суспендировали в DMF. Добавляли T3P (1,5 экв., 50% раствор в DMF) и DIPEA (1,8 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 64 ч. С помощью LC-MS подтверждали образование промежуточного соединения реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, затем добавляли 4 М NaOH. Водную фазу отделяли, органический слой промывали с помощью 4 М NaOH. Водные слои собирали вместе и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Белое твердое вещество, которое образовывалось, собирали путем фильтрования. Таким образом, полученный неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (230 мг, 0,75 ммоль, выход 59%).

Стадия B



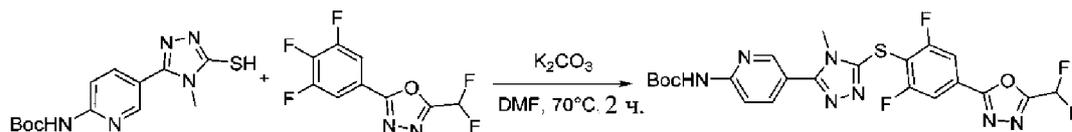
3,4,5-Трифторбензойную кислоту (2 г, 11,3 ммоль, 1 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,4 экв.) и $HOBT$ (1,4 экв.) растворяли в 10 мл безводного DMF . Добавляли N,N -диизопропилэтиламин (6 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Раствор охлаждали до $0^\circ C$ с помощью ледяной бани и одной порцией добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при $0^\circ C$, затем обеспечивали достижение к. т. и перемешивали в течение ночи. Образование продукта отслеживали с помощью LC-MS. Реакционную смесь разбавляли водой и образовавшийся осадок отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали с помощью МТВЕ с получением требуемого продукта (1,6 г, 5,9 ммоль, выход 52%).

Стадия С



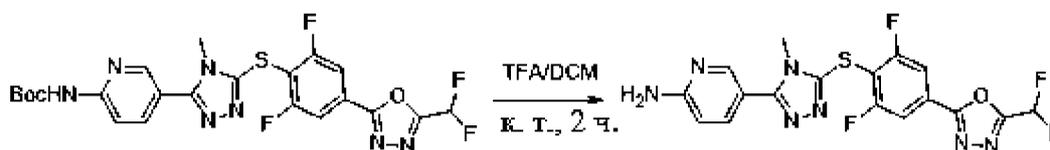
3,4,5-Трифторбензогидразид (1,6 г, 5,9 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл DMF и добавляли $DFAA$ (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 3 ч. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение исходного материала в продукт. При разбавлении смеси водой образовывался белый осадок. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали на воздухе в течение ночи. Полученное твердое вещество суспендировали в 60 мл хлороформа, фильтровали и дважды ополаскивали с помощью свежеприготовленного хлороформа. Фильтрат концентрировали и остаток высушивали под вакуумом с получением требуемого продукта (1,47 г, 5,3 ммоль, выход 90%).

Стадия D



tert-Бутил-*N*-[5-(4-метил-5-сульфанил-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил]карбамат (80 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), 2-(дифторметил)-5-(3,4,5-трифторфенил)-1,3,4-оксадиазол (72 мг, 0,29 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат калия (2,2 экв.) суспендировали в 3 мл DMF. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. При разбавлении водой осаждалось желтое твердое вещество. Сбор твердого вещества путем фильтрования обеспечивал получение требуемого продукта (83 мг, 0,15 ммоль, выход 59%).

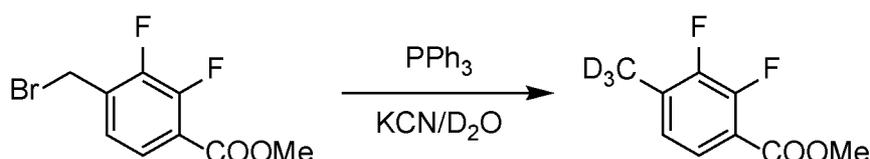
Стадия E



tert-Бутил-*N*-[5-[5-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]сульфанил-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил]пиридин-2-ил]карбамат (83 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DCM. Добавляли TFA (10 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли DCM и смесь промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (2x). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (0,1% FA/ACN/вода, C-18) с получением 20 мг (0,045 ммоль, выход 29%) указанного в заголовке соединения (масса/заряд 438,0 [MН⁺]).

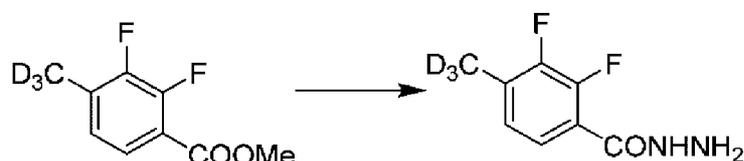
Пример 67. Синтез 2-(4-(бромметил-d2)-2,3-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение R)

Стадия A



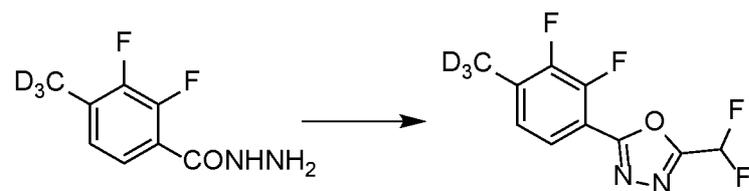
Трифенилфосфин (1,2 экв.) добавляли в раствор метил-4-(бромметил)-2,3-дифторбензоата (1,23 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) в смеси D₂O/THF 1:1. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем цианид калия (1,2 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением требуемого продукта (763 мг, 4,03 ммоль, выход 87%).

Стадия В



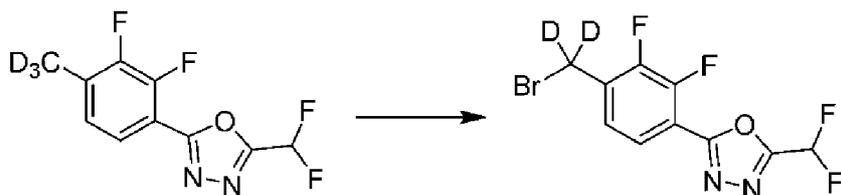
Метил-2,3-дифтор-4-(метил-d₃)бензоат (763 мг, 4,03 ммоль) растворяли в MeOH (11 мл). Добавляли моногидрат гидразина (5 экв.) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток (740 мг, 3,91 ммоль, выход 97%) непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия С



DFAA (2,5 экв.) добавляли в раствор 2,3-дифтор-4-(тридейтериометил)бензогидразида (740 мг, 3,91 ммоль, 1 экв.) в 15 мл DMF. Таким образом, полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем добавляли дополнительные 0,5 экв. DFAA и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор NaHCO₃, а затем экстрагировали с применением EtOAc. Органические слои собирали вместе, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc/85:15) (529 мг, 2,12 ммоль, выход 54%).

Стадия D



2-(Дифторметил)-5-[2,3-дифтор-4-(тридейтериометил)фенил]-1,3,4-оксадиазол (529 мг, 2,12 ммоль, 1 экв.) растворяли в тетрахлорметане (7 мл). Затем добавляли NBS (1,55 экв.) и AIBN (0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали и нагревали с обратным холодильником (75°C) в атмосфере аргона в течение 3 ч. Затем добавляли NBS (0,5 экв.) и AIBN (0,05 экв.). Реакционную смесь дегазировали и нагревали с обратным холодильником (75°C) в атмосфере аргона в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью DCM, дважды промывали водой, затем с помощью водн. раствора тиосульфата натрия и водн. раствора NaHCO₃. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением чистого продукта с выходом 42% (291 мг, 0,89 ммоль).

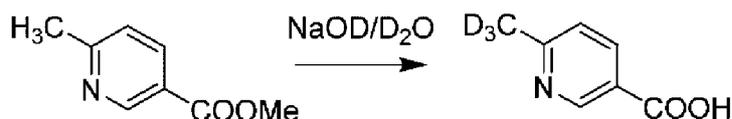
Следующие структурные элементы получали согласно этой же процедуре.

Соед.	Структура
Промежуточное соединение S	 2-(4(бромметил-d ₂)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение T	 2-(4(бромметил-d ₂)-2-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

Соед.	Структура
Промежуточное соединение U	 2-(4(бромметил-d ₂)-3-фторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол
Промежуточное соединение V	 2-(4(бромметил-d ₂)-2,5-дифторфенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

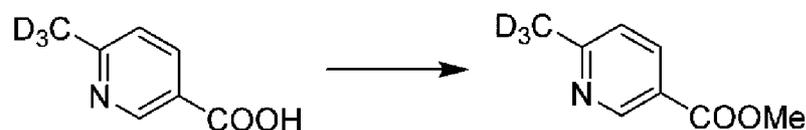
Пример 68. Синтез 2-(6-(бромметил-d₂)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (промежуточное соединение X)

Стадия A



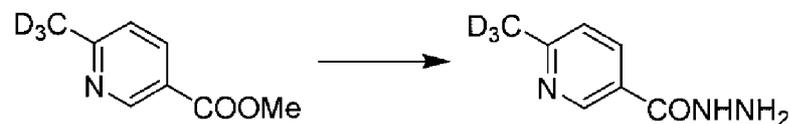
Метил-6-метилникотинат (1,76 г, 11,6 ммоль, 1 экв.) растворяли в оксиде дейтерия и добавляли дейтероксид натрия (40 вес. % в D₂O, 3,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч. под действием MW-излучения. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (2,46 г, 10,6 ммоль, выход 91%).

Стадия В



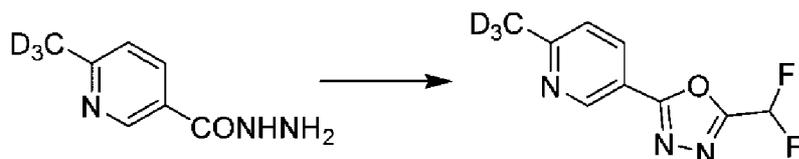
Неочищенную 6-(метил-d₃)никотиновую кислоту (4,2 г, 29,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в 150 мл MeOH. Смесь охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани и добавляли по каплям SOCl₂ (10 экв.). Затем смеси обеспечивали достижение к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь нейтрализовали путем добавления насыщ. водн. раствора NaHCO₃, а затем pH доводили до 9 с помощью 1 М раствора NaOH. Продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и осторожно выпаривали (продукт возгоняется при низком давлении) с получением 1,5 г неочищенного продукта (9,7 ммоль, выход 32,7%).

Стадия С



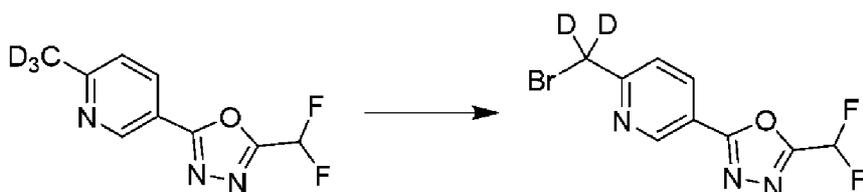
Моногидрат гидразина (5 экв.) добавляли в раствор метил-6-(метил-d₃)никотината (1,5 г, 9,7 ммоль, 1 экв.) в 39 мл MeOH и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Затем добавляли дополнительные 1,5 экв. моногидрата гидразина и смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества выпаривали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (978 мг, 6,3 ммоль, выход 65%).

Стадия D



DFAA (2,5 экв.) добавляли в раствор 6-(метил-d3)никотиногидразида (978 мг, 6,3 ммоль, 1 экв.) в 25 мл DMF и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. раствор NaHCO_3 , а затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои собирали вместе, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) (346 мг, 1,62 ммоль, выход 25%).

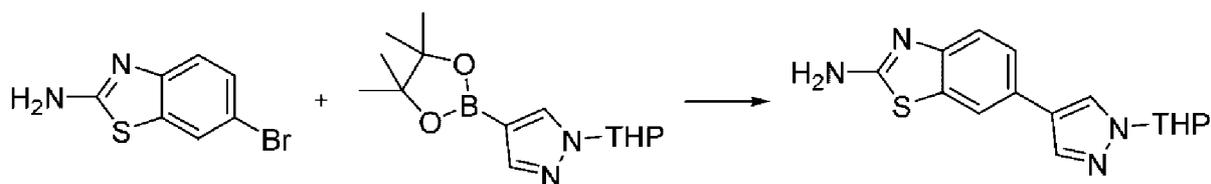
Стадия E



2-(Дифторметил)-5-(6-(метил-d3)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол (346 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.) растворяли в 6,5 мл тетрахлорметана. Затем добавляли NBS (1,05 экв.) и AIBN (0,01 экв.). Реакционную смесь дегазировали и нагревали с обратным холодильником (75°C) в атмосфере аргона в течение 5 ч. Затем после добавления дополнительного AIBN (0,1 экв.) реакционную смесь дегазировали и нагревали с обратным холодильником (75°C) в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью DCM, дважды промывали водой, затем с помощью водн. раствора тиосульфата натрия и водн. раствора NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с применением колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением чистого продукта с выходом 8% (38 мг, 0,13 ммоль).

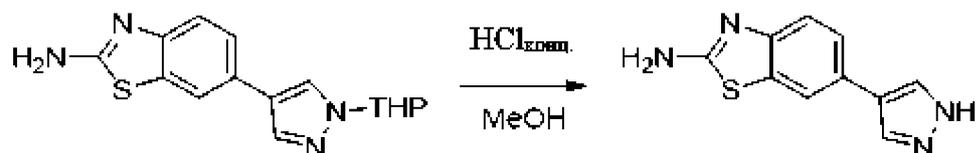
Пример 69. Синтез 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амина (соед. 326)

Стадия А



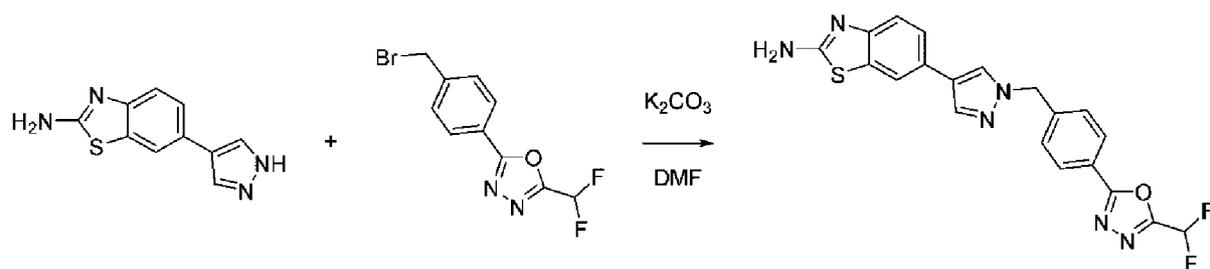
6-Бром-1,3-бензотиазол-2-амин (500 мг, 2,18 ммоль, 1 экв.), 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (1,3 экв.) и карбонат цезия (3 экв.) растворяли в смеси диоксан/вода 5:1. Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)-дихлорметан (0,15 экв.) и реакцию смесь дегазировали аргоном, герметично закрывали и перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через слой Celite, промывали с помощью воды (эмульсия), насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора. Затем органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан:EtOAc от 1:1 до 5:95) с получением продукта в виде красного твердого вещества (210 мг, 0,7 ммоль, выход 32%).

Стадия В



Концентрированный HCl (20 экв.) добавляли в раствор 6-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (210 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) в 10 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии (150 мг, 0,69 ммоль, выход 99%).

Стадия С



Карбонат калия (2,5 экв.) добавляли в раствор 6-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амина (25 мг, 0,116 ммоль, 1 экв.) в 1 мл DMF. Через 15 мин. 2-(4-(бромметил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение В, 1 экв.) добавляли в раствор и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь, которую экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральные условия) с получением требуемого продукта (7 мг, 0,016 ммоль, выход 14%, масса/заряд 424,97 [M-H⁺]).

Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

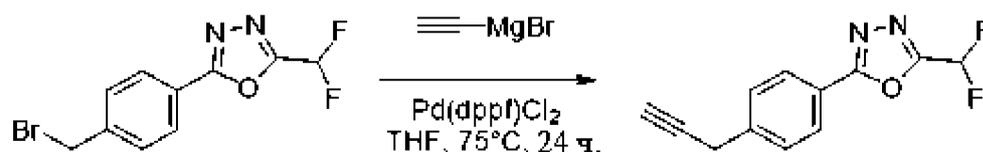
Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]	Соед.	Структура	Масса/заряд [MH ⁺]
318		408,76	327		425,97
319		408,01	331		409,22
320		423,02	332		407,90
321		422,04			

Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой, начиная с 1-(оксан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]	Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
306		425,03	328		422,93
307		426,08	329		422,05
322		425,95			

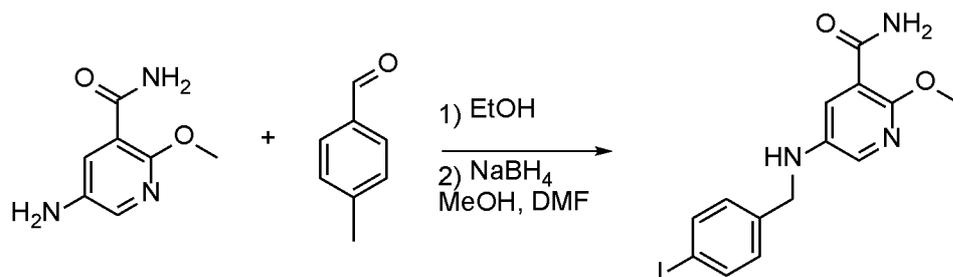
Пример 70. Синтез 5-((4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамида (соед. 286)

Стадия А



2-(4-(Бромметил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (промежуточное соединение **В**, 800 мг, 2,8 ммоль, 1 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,1 экв.) добавляли в раствор бромида этинилмагния (2,4 экв.) в 8 мл THF при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 24 ч. С помощью LCMS наблюдали полное превращение исходного материала. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (33 мг, 0,14 ммоль, выход 5%).

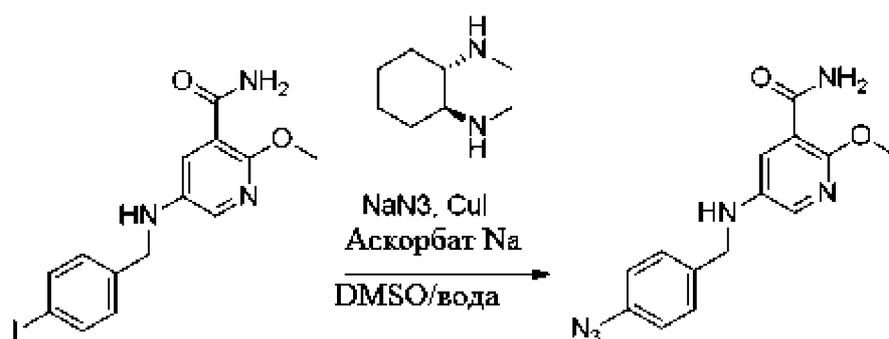
Стадия В



Смесь 4-йодбензальдегида (139 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) и 5-амино-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (100 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в 3 мл этанола перемешивали при 70°C в течение ночи. Белый осадок, который образовывался, собирали путем фильтрования и промывали этанолом.

Таким образом, полученное промежуточное соединение, представлявшее собой имин (195 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.), суспендировали в 1 мл DMF и разбавляли с помощью 6 мл метанола. Затем добавляли боргидрид натрия (4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли вторую порцию боргидрида натрия (4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду для обеспечения осаждения продукта в виде белого твердого вещества, который собирали путем фильтрования и высушивали под вакуумом (158 мг, 0,41 ммоль, выход 90%).

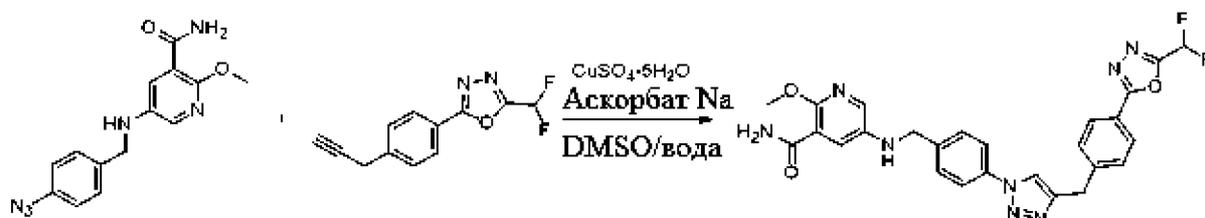
Стадия С



5-((4-Йодбензил)амино)-2-метоксиникотинамид (175 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), азид натрия (2 экв.), аскорбат натрия (0,05 экв.), йодид меди (0,1 экв.) и (S,S)-(+)-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (0,15 экв.) растворяли в смеси DMSO/вода 1:1. Реакционную смесь дегазировали аргоном и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого твердого вещества (136 мг, 0,46 ммоль, выход 100%).

Стадия D



5-((4-Азидобензил)амино)-2-метоксиникотинамид (19 мг, 0,063 ммоль, 1 экв.) и 2-(дифторметил)-5-(4-(проп-2-ин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (15 мг, 0,063 ммоль, 1 экв.) растворяли в 0,6 мл DMSO. Добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (0,2 экв., 0,04 М водный раствор) и L-аскорбат натрия (0,4 экв., 0,08 М водный раствор) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH) и дополнительно очищали с помощью р-TLC (DCM:гексан:MeOH в соотношении 4:4:0,5). Получали 20 мг целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,037 ммоль, выход 60%) (масса/заряд 533,18 [MH⁺]).

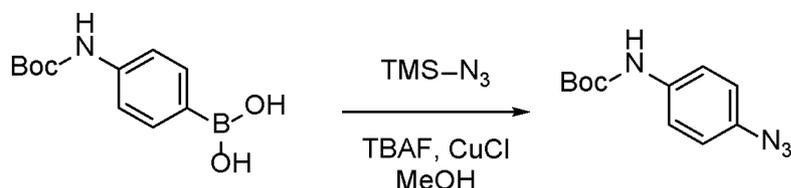
Следующие соединения синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

6687 начиная с 6-бромбензо[d]тиазол-2-амина.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MH ⁺]
377		426,1

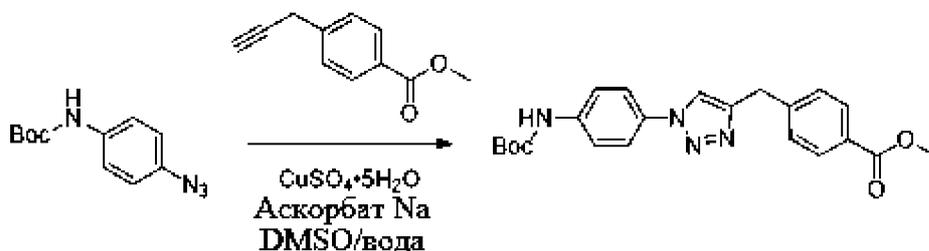
Пример 71. Синтез N-(4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 316)

Стадия А



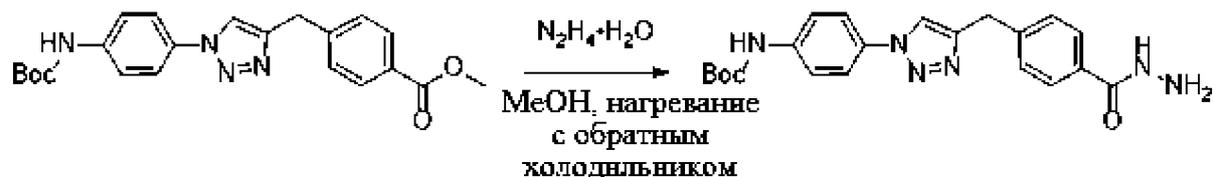
Фторид тетрабутиламмония (1,5 экв.), триметилсилилазид (1,5 экв.) и хлорид меди (0,1 экв.) последовательно добавляли в раствор (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (2 г, 8,44 ммоль, 1 экв.) в 30 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали при 65°C. Через 24 ч. наблюдали полное превращение. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 98:2 до 92:8) (1,48 г, 6,32 ммоль, выход 75%).

Стадия В



трет-Бутил-(4-азидофенил)карбамат (117 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMSO (2,5 мл). Добавляли метил-4-(проп-2-ин-1-ил)бензоат (87 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.), затем пентагидрат CuSO₄ (0,5 М водн. раств., 0,2 экв.) и аскорбат натрия (1 М водн. раств., 0,4 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (фильтрация через Celit была обязательной). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 3:1 до 1:1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (155 мг, 0,38 ммоль, выход 75%).

Стадия С



Метил-4-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензоат (287 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в 5 мл метанола и добавляли гидрат гидразина (20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 дней. При охлаждении смеси до к. т. происходило осаждение продукта. Белое твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали минимальным количеством воды. Продукт высушивали в течение ночи при пониженном давлении и непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (287 мг, 0,7 ммоль, выход 100%).

Стадия D



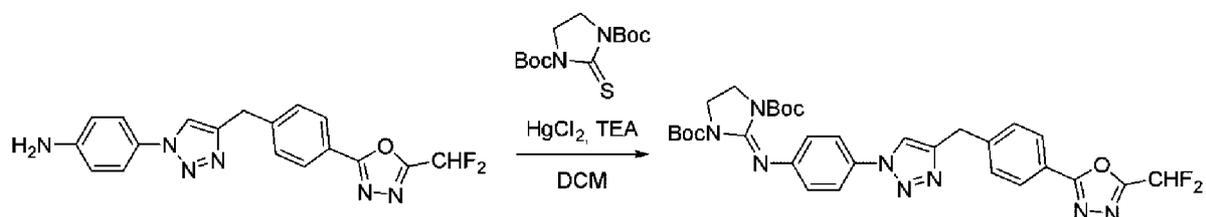
трет-Бутил-(4-(4-(4-(гидразинкарбонил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)карбамат (287 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в DMF (4 мл) в атмосфере аргона. Добавляли DFAA (10 экв.), колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Смесь разбавляли водой (происходило осаждение) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью NaHCO₃, солевого раствора, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 2:1 до 1:1) с получением продукта в виде белого твердого вещества (155 мг, 0,33 ммоль, выход 47%).

Стадия E



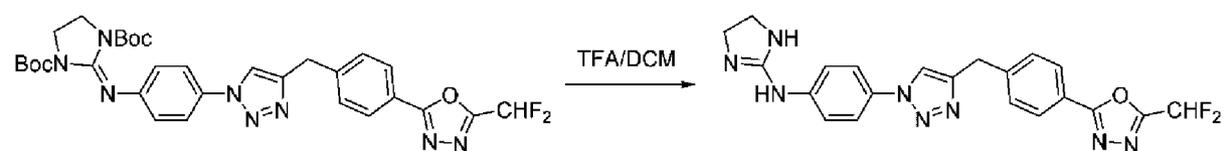
трет-Бутил-(4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)карбамат (62 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл DCE и добавляли TFA (12 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле и концентрировали при пониженном давлении (3 раза) для удаления избытка TFA. Остаток (коричневое масло) применяли на следующей стадии без каких-либо видов дополнительной обработки (TFA-соль).

Стадия F



HgCl_2 (2,2 экв.) добавляли в раствор 4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилина (48 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.), N,N'-ди(трет-бутоксикарбонил)имидазолидин-2-тиона (2 экв.) и TEA (12 экв.) в 1 мл DCM. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 дней. Смесь разбавляли водой и DCM, фильтровали и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

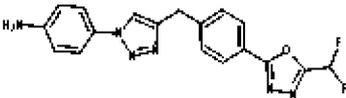
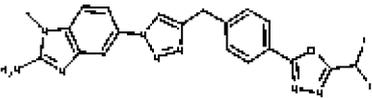
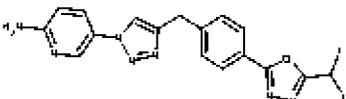
Стадия G



Ди-трет-бутил-2-((4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (0,13 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл DCM и добавляли TFA (0,8 мл, 80 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и нейтрализовали с помощью NaHCO_3 . Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и продукт выделяли в виде желтого твердого вещества. Его суспендировали в DCM, фильтровали (белая суспензия), концентрировали до ~1 мл. Добавляли гексан и твердое вещество, которое образовывалось, растирали и фильтровали с получением белого твердого вещества, которые высушивали под вакуумом (11 мг, 0,024 ммоль, выход 18% за три стадии) (масса/заряд 436,77 $[\text{MH}^+]$).

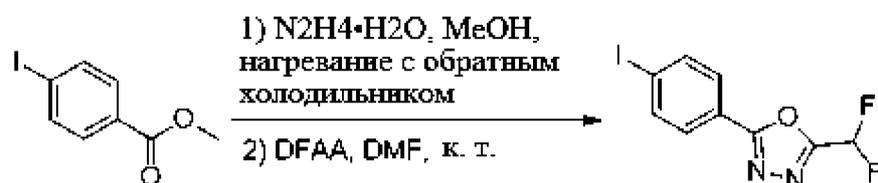
Следующие соединения получали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд $[\text{MH}^+]$	Соед.	Структура	Масса/заряд $[\text{MH}^+]$
315		369,02	414		423,21
413		410,95 *			

* Наблюдали $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

Пример 72. Синтез 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)оксазол-2-ил)анилина (соед. 330)

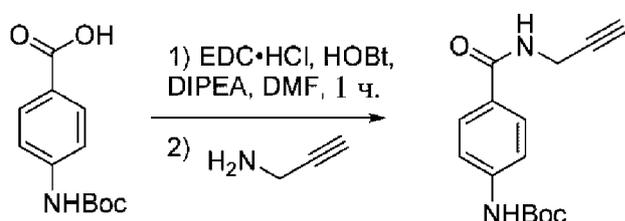
Стадия А



Метил-4-йодбензоат (5,07 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (25 мл), затем при перемешивании добавляли моногидрат гидразина (5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. С помощью LC-MS (и TLC) наблюдали полное превращение сложного метилового эфира. Реакционную смесь концентрировали и

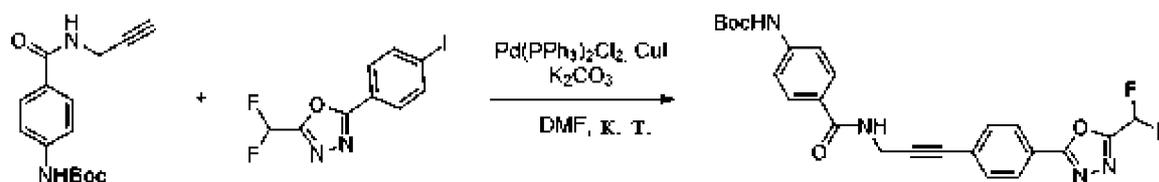
высушивали под вакуумом. Полученное белое твердое вещество (4,37 г) растворяли в 10 мл сухого DMF и добавляли DFAA (3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. С помощью LC-MS подтверждали полное превращение исходного материала в продукт. При разбавлении смеси водой образовывался белый осадок. Данное твердое вещество собирали путем фильтрования, ополаскивали водой и высушивали на воздухе в течение ночи. Полученное твердое вещество суспендировали в 60 мл хлороформа, фильтровали и дважды ополаскивали с помощью свежеприготовленного хлороформа. Фильтрат концентрировали и остаток высушивали под вакуумом с получением требуемого продукта (3,5 г, 9,8 ммоль, выход 51%).

Стадия В



Смесь 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты (1 г, 4,21 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида EDC (1,3 экв.), HOBT (1,3 экв.) и DIPEA (2 экв.) в 9 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли пропаргиламин (1 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

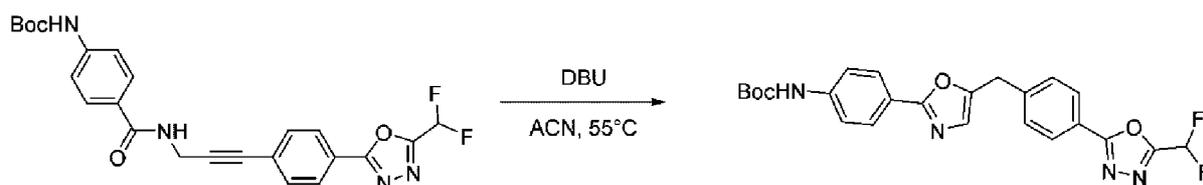
Стадия С



Смесь 2-(диформетил)-5-(4-йодфенил)-1,3,4-оксадиазола (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,03 экв.), йодида меди (0,06 экв.) и карбоната калия (2 экв.)

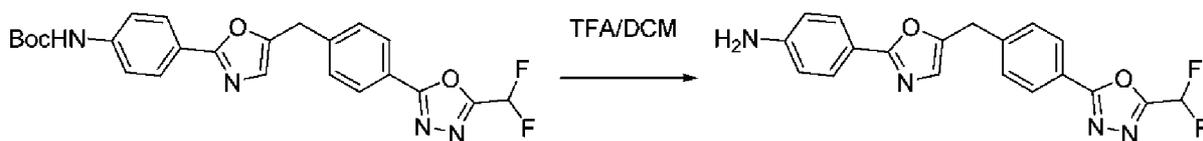
перемешивали в 2,5 мл DMF при к. т. в атмосфере аргона. Затем добавляли трет-бутил-(4-(проп-2-ин-1-илкарбамоил)фенил)карбамат (1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Воду добавляли в реакционную смесь, которую экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои собирали, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия D



трет-Бутил-(4-((3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамоил)фенил)карбамат (218 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) суспендировали в 4 мл ацетонитрила и добавляли DBU (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи, затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 0,5 М водн. раств. HCl и солевого раствора. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 7:3 до 1:1) с получением требуемого продукта (90 мг, 0,19 ммоль, выход 41%).

Стадия E

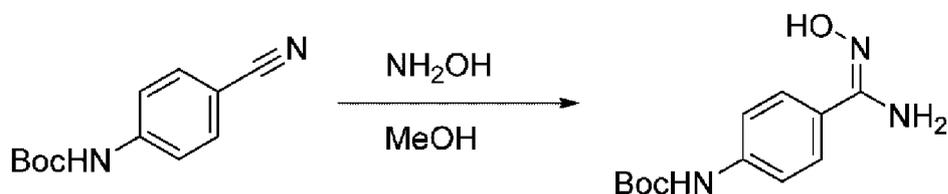


трет-Бутил-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)оксазол-2-ил)фенил)карбамат (60 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,2 мл DCM и добавляли TFA (15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в ацетонитриле и три раза последовательно концентрировали с целью удаления избытка TFA. Затем остаток растворяли с помощью EtOAc и промывали с помощью NaHCO₃ и солевого

раствора. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 1:1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества. Данный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (FA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9 мг, 0,024 ммоль, выход 19%) (масса/заряд 368,96 [МН⁺]).

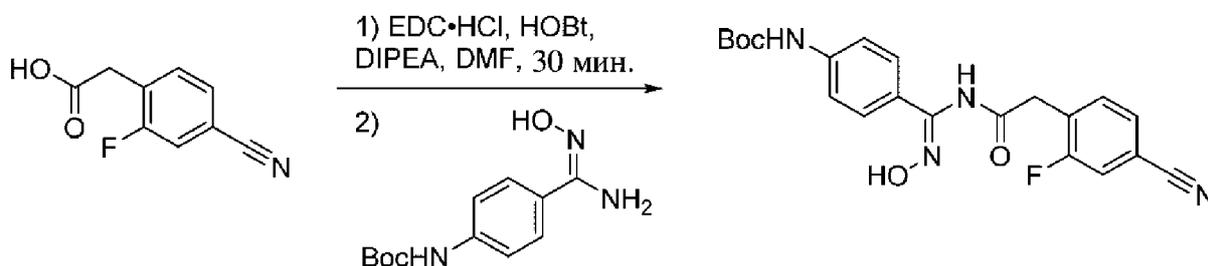
Пример 73. Синтез N-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 420)

Стадия А



Гидроксиламин (50 вес. % водн. раств., 3 экв.) добавляли в раствор трет-бутил-(4-цианофенил)карбамата (5,32 г, 24,38 ммоль, 1 экв.) в 60 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, а затем ее фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Таким образом, полученное белое твердое вещество высушивали при пониженном давлении и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (6,12 г, 24,37 ммоль, выход 99%).

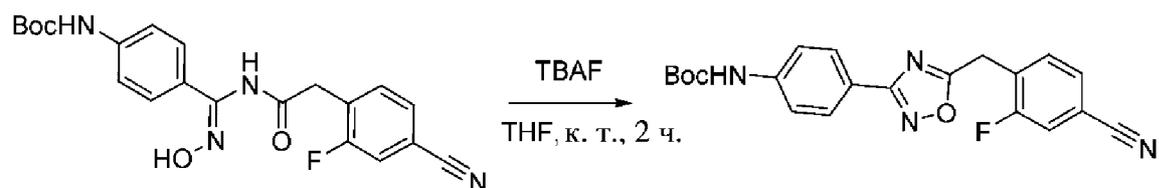
Стадия В



Смесь 2-(4-циано-2-фторфенил)уксусной кислоты (606 мг, 3,38 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида EDC (1,2 экв.) и HOBT (1,2 экв.) в 10 мл DMF перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил-(E)-(4-(N'-гидроксикарбамимидазил)фенил)карбамат (1 экв.) и полученную смесь перемешивали

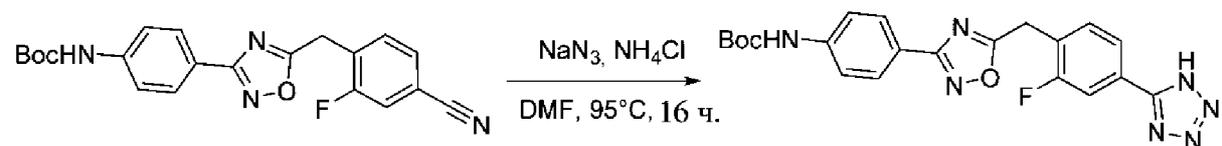
при к. т. в течение 2 дней. В реакционную смесь добавляли воду (~40 мл). Белый осадок, который образовывался, собирали путем фильтрования, промывали водой и высушивали при пониженном давлении. Таким образом, полученный неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии (255 мг, 0,62 ммоль, выход 18%).

Стадия С



Раствор TBAF (1 М в THF, 1,4 экв.) добавляли по каплям в раствор трет-бутил-(E)-(4-(N-(2-(4-циано-2-фторфенил)ацетил)-N'-гидроксикарбамимидоил)фенил)карбамата (255 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали с помощью воды, NaHCO₃, солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (гексан/EtOAc от 9:1 до 7:3) с получением продукта в виде белого твердого вещества (142 мг, 0,36 ммоль, выход 58%).

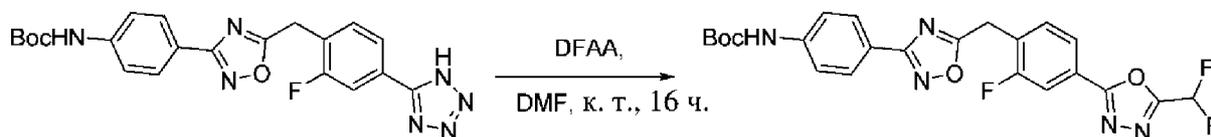
Стадия D



Смесь трет-бутил-(4-(5-(4-циано-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)карбамата ((142 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), азиды натрия (2 экв.) и хлорида аммония (2 экв.) в 2 мл DMF перемешивали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли путем добавления уксусной кислоты (70 мкл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

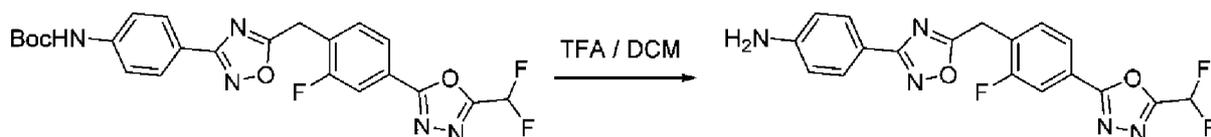
Полученное остаточное желтое масло непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия E



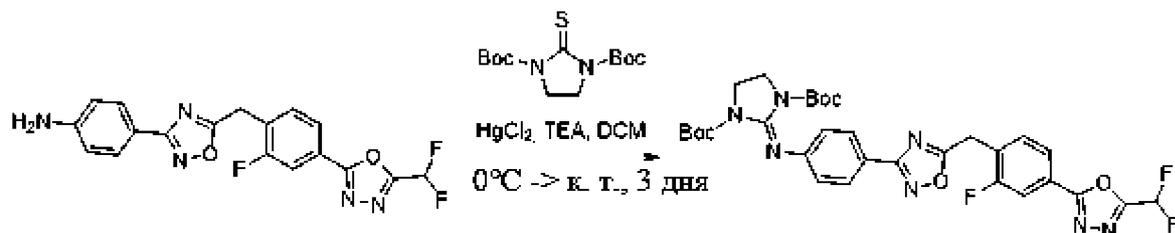
трет-Бутил-(4-(5-(2-фтор-4-(1H-тетразол-5-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)карбамат (157 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DMF в атмосфере аргона. Добавляли дифторуксусный ангидрид (3 экв.), колбу герметично закрывали и RM перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой (происходило осаждение) и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью NaHCO₃, солевого раствора, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого масла, который непосредственно применяли на следующей стадии (158 мг, 0,32 ммоль, выход 90%).

Стадия F



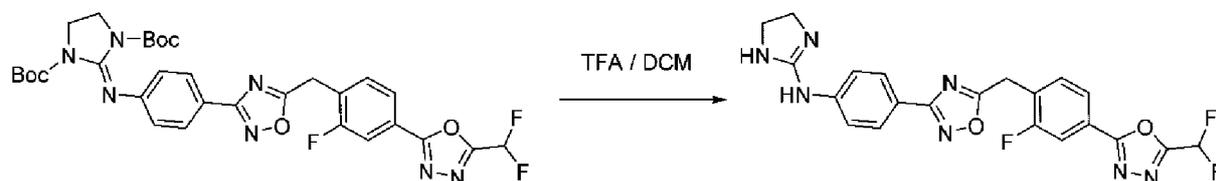
трет-Бутил-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)карбамат (158 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DCM и добавляли TFA (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и дважды выпаривали совместно с ацетонитрилом для удаления избытка TFA. Остаток растворяли в смеси воды и насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 85:15 до 1:1) с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (69 мг, 0,17 ммоль, выход 54%).

Стадия G



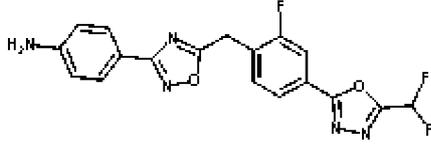
HgCl₂ (1,1 экв.) добавляли в раствор 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина (69 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.), N,N'-ди(третбутоксикарбонил)имидазолидин-2-тиона (1 экв.) и TEA (3,1 экв.) в 2 мл DCM при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и при к. т. в течение 3 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное бежевое твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия Н



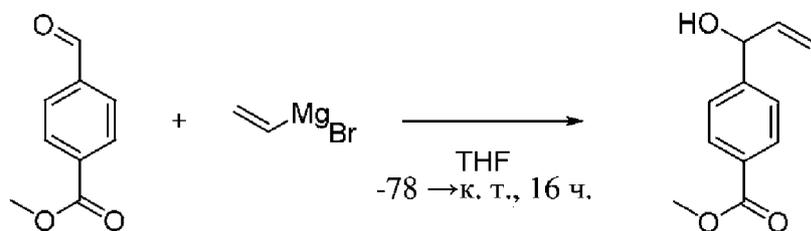
Ди-трет-бутил-2-((4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)имино)имидазолидин-1,3-дикарбоксилат (110 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) растворяли в 2 мл DCM и добавляли TFA (40 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с ацетонитрилом. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC (FA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (33 мг, 0,07 ммоль, выход 41% за две стадии) (масса/заряд 456,16 [MH⁺]).

Указанное соединение получали согласно этой же процедуре.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МЭН]
419		387,92

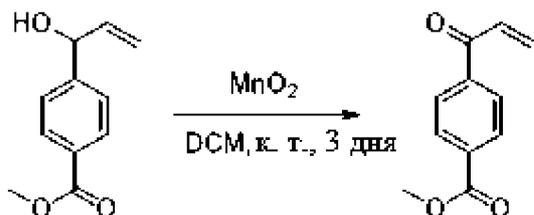
Пример 74. Синтез 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 323)

Стадия А



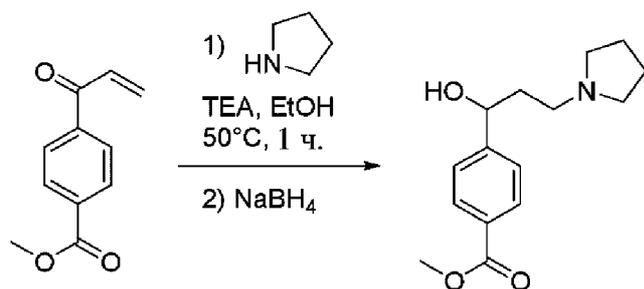
Раствор бромида винилмагния (1 экв.) в сухом THF по каплям добавляли в раствор метил-4-формилбензоата (2,4 г, 14,8 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (35 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C , а затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 85:15 до 75:25) (1,53 г, 7,99 ммоль, выход 54%).

Стадия В



Диоксид марганца (10 экв.) добавляли в раствор метил-4-(1-гидроксиаллил)бензоата (770 мг, 4,06 ммоль, 1 экв.) в 20 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при к. т. Затем смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc от 9:1 до 4:1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (230 мг, 1,21 ммоль, выход 30%).

Стадия С



Метил-4-акрилоилбензоат (210 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) растворяли в этаноле и добавляли пирролидин (1 экв.) и триэтиламин (1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли боргидрид натрия (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали (MgSO4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия D

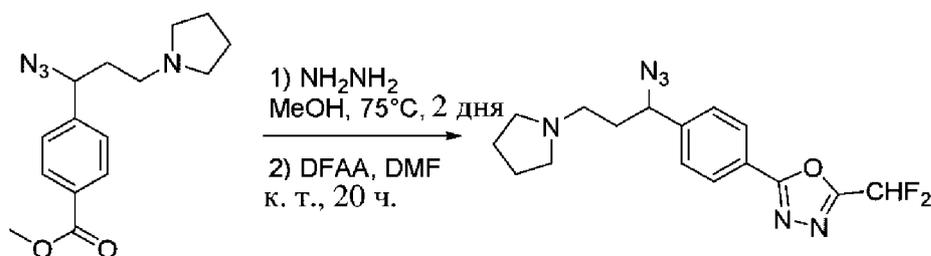


Триэтиламин (2,5 экв.) и мезилхлорид (2,2 экв.) добавляли в раствор метил-4-(1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензоата (306 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в 8 мл DCM. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и

продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества.

Неочищенное промежуточное соединение растворяли в 2 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии (200 мг, 0,7 ммоль, выход 60% за две стадии).

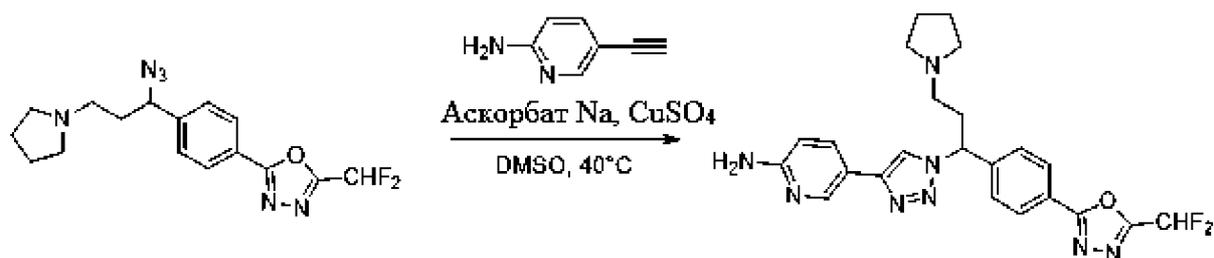
Стадия E



Метил-4-(1-азидо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензоат (200 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) растворяли в 4 мл метанола и добавляли гидразин (40 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 дней. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с ацетонитрилом. Остаток высушивали в течение ночи при пониженном давлении, а затем растворяли в 3 мл DMF в атмосфере аргона.

Добавляли DFAA (6 экв.), колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (EtOAc/MeOH/ NH_3 от 100:0:0 до 95:4,5:0,5) с получением продукта в виде желтого масла (62 мг, 0,18 ммоль, выход 25%).

Стадия F



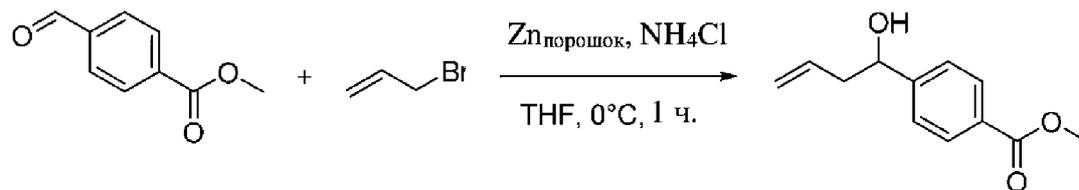
Метил-4-(1-азидо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)бензоат (56 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1 мл DMSO. Добавляли 5-этинилпиридин-2-амин (1 экв.) в виде раствора в 0,5 мл DMSO. Также добавляли CuSO_4 (0,5 М в воде, 0,2 экв.) и аскорбат натрия (1 М в воде, 0,4 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Повышали основность водной фазы путем добавления KOH и экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (FA) с получением продукта в виде белого твердого вещества (17 мг, 0,036 ммоль, выход 22%) (масса/заряд 467,97 [MH⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [MH ⁺]
323		467,07

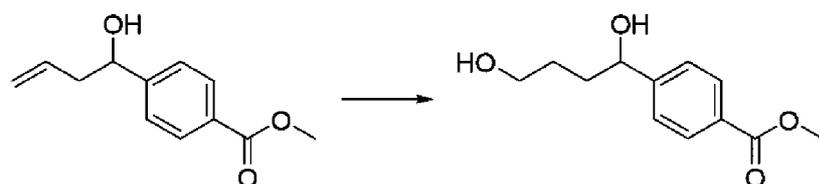
Пример 75. Синтез 4-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутан-1-ола (соед. 335)

Стадия А



25 мл насыщ. водн. раствора NH_4Cl одной порцией добавляли в перемешиваемый раствор метил-4-формилбензоата (2,5 г, 15,2 ммоль, 1 экв.) и аллилбромида (1 экв.) в THF (25 мл) при 0°C . После порционного добавления порошка цинка (0,24 экв.) реакцию смесь перемешивали при этой же температуре в течение 1 ч. Затем реакцию смесь выливали в воду (50 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Экстракт промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт (2,3 г, 11,1 ммоль, выход 73%) применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

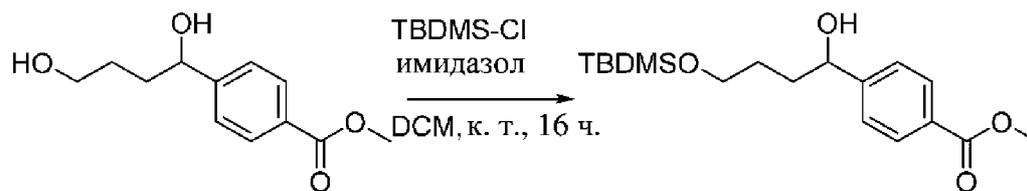
Стадия В



Раствор диметилсульфид-борана (2 М в THF, 1,1 экв.) добавляли в раствор метил-4-(1-гидроксипут-3-енил)бензоата (1,1 г, 5,3 ммоль, 1 экв.) в сухом THF при -5°C в течение 15 мин. и полученную смесь перемешивали с постепенным нагреванием до к. т. в течение 5 ч. Добавляли гидрат бората натрия (6 экв.) при 0°C , затем воду (25 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч.

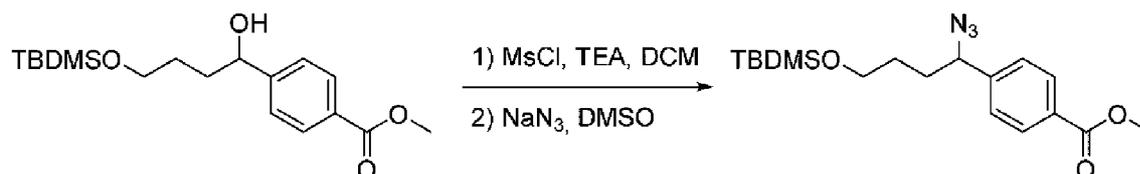
Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали с помощью EtOAc . Органические слои промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/ EtOAc 0–50%) с получением продукта в виде бледно-желтого масла (855 мг, 3,8 ммоль, выход 71%).

Стадия С



Раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (1,1 экв.) в сухом DCM (3 мл) добавляли в раствор метил-4-(1,4-дигидроксибутил)бензоата (855 мг, 3,8 ммоль, 1 экв.) и имидазола (1,5 экв.) в сухом DCM (12 мл) при -5°C в течение 15 мин. Полученной смеси обеспечивали достижение к. т. и ее перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью воды, насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D

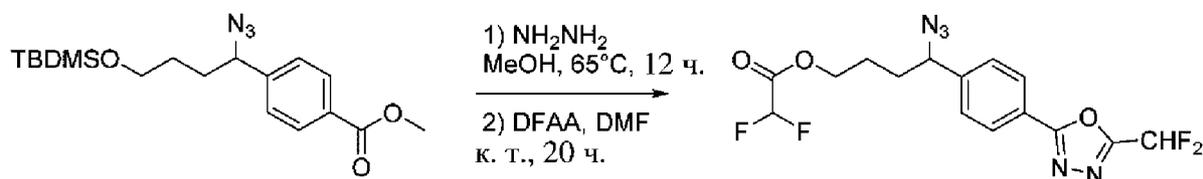


Триэтиламин (3,5 экв.) и мезилхлорид (1,5 экв.) добавляли в раствор метил-4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксибутил)бензоата (1,24 , 3,66 ммоль, 1 экв.) в 15 мл DCM. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Полученное неочищенное промежуточное соединение растворяли в 5 мл DMSO и добавляли азид натрия (1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан/EtOAc 0–30%) с получением

требуемого продукта в виде бесцветного масла (1,13 г, 3,11 ммоль, выход 82% за две стадии).

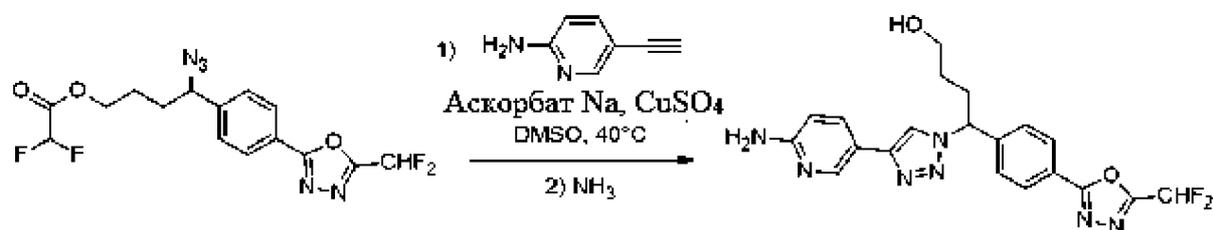
Стадия E



Метил-4-[1-азидо-4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибутил]бензоат (185 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) растворяли в 4 мл метанола и добавляли гидрат гидразина (5 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с ацетонитрилом. Остаток высушивали в течение ночи при пониженном давлении, а затем растворяли в 2,5 мл DMF в атмосфере аргона.

Добавляли DFAA (4 экв.), колбу герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и солевого раствора, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

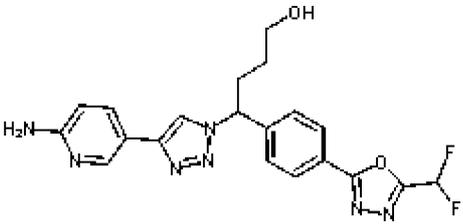
Стадия F



4-Азидо-4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил-2,2-дифторацетат (50 мг, 0,13 ммоль, 1 экв.) растворяли в 0,5 мл DMSO. Добавляли 5-этинилпиридин-2-амин (1 экв.) в виде раствора в 0,5 мл DMSO. Также добавляли CuSO₄ (0,5 М в воде, 0,2 экв.) и аскорбат натрия (1 М в воде, 0,4 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. С помощью LC-MS наблюдали полное превращение в

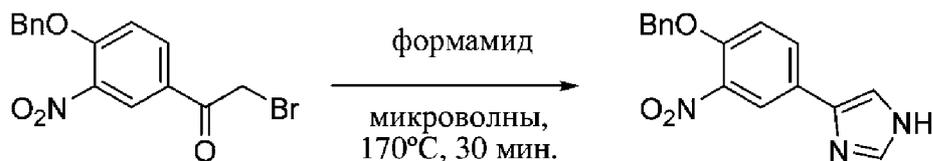
промежуточное соединение с защитной группой. 200 мкл 7 М NH₃ (5 экв.) в MeOH добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Происходило полное удаление защитной группы. Реакционную смесь подвергали препаративной HPLC без какой-либо обработки с получением продукта в виде белого твердого вещества (23 мг, 0,05 ммоль, выход 39%) (масса/заряд 427,95 [МН⁺]).

Следующее соединение синтезировали в соответствии с этой же процедурой.

Соед.	Структура	Масса/заряд [МН ⁺]
335		427,95

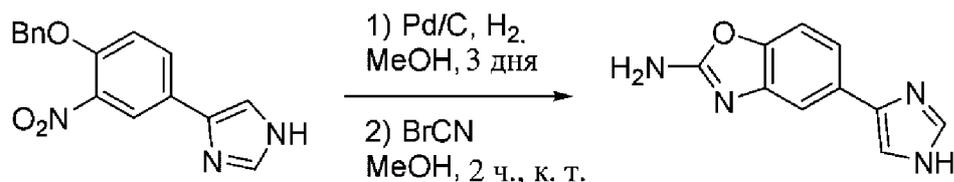
Пример 76. Синтез 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-имидазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (соед. 308)

Стадия А



1-(4-(Бензилокси)-3-нитрофенил)-2-бромэтан-1-он (500 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.) и формамид (1 экв.) нагревали с помощью MW-облучения при 170°C в течение 30 мин. Затем смесь выливали в 20 мл H₂O, pH доводили до 10–12 путем добавления 2 н. раствора NaOH и полученное твердое вещество отфильтровывали с помощью отсасывания и высушивали, что приводило к получению 180 мг требуемого продукта (0,611 ммоль, выход 43%).

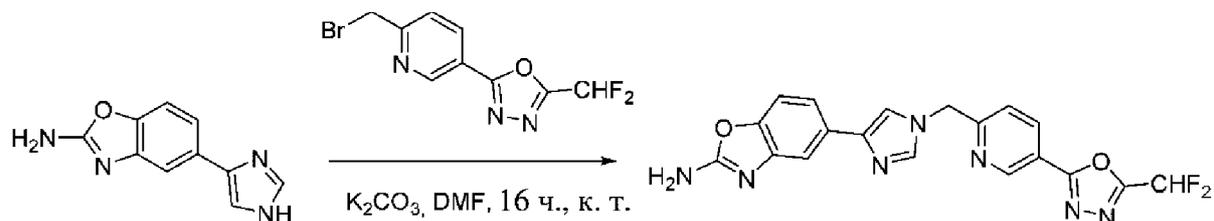
Стадия В



4-(3-Нитро-4-фенилметоксифенил)-1H-имидазол (180 мг, 0,611 ммоль, 1 экв.) растворяли в 10 мл MeOH и добавляли 25 мг Pd/C. Реакционный сосуд заполняли водородом и смесь перемешивали в течение выходных дней. Затем смесь фильтровали через слой Celite, выпаривали, высушивали под вакуумом.

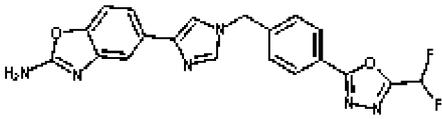
Неочищенный остаток растворяли в 5 мл MeOH и по каплям добавляли BrCN (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (метод сухой загрузки, DCM/MeOH от 95:5 до 9:1) с получением 122 мг коричневого твердого вещества (0,609 ммоль, выход 99%).

Стадия С



5-(1H-Имидазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-амин (61 мг, 0,305 ммоль, 1 экв.) растворяли в 3 мл DMF. Последовательно добавляли карбонат калия (2 экв.) и 2-(6-(бромметил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (1 экв.). Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 раза), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (нейтральные условия) с получением 11 мг требуемого продукта (0,028, выход 9%) (масса/заряд 409,98 [MН⁺]).

Следующее соединение получали согласно этой же процедуре.

Соед.	Структура	Масса/ заряд [МН+]
309		408,77

Пример 77. Скрининг ферментов

Для каждого испытуемого соединения получали 8 доз растворов в DMSO с концентрацией 100X, а затем их разбавляли в буфере для анализа (25 мМ Трис-НСl, рН 8, 130 мМ NaCl, 0,05% Tween-20, 10% глицерина) с получением растворов с концентрацией 5X относительно конечных концентраций (типичный диапазон конечных концентраций — 6,4–200000 нМ или 0,18–50000 нМ, конечное содержание DMSO — 1%). Затем 10 мкл раствора с каждой концентрацией испытуемого соединения помещали в 96-луночный планшет в трех повторностях и в каждую лунку добавляли 15 мкл раствора фермента с концентрацией 3,33X в буфере для анализа, содержащем BSA с концентрацией 3,33X (конечная концентрация BSA — 2 мг/мл для HDAC4, HDAC5 и HDAC9 или 1 мг/мл для других изоформ) и в случае HDAC6 — ТСЕР с концентрацией 3,33X (конечная концентрация ТСЕР — 200 мкМ). По прошествии периода времени предварительной инкубации (значения времени инкубации и температуры разнятся для разных изоформ и показаны в таблице 1) добавляли 25 мкл раствора, содержащего субстрат. В качестве субстрата применяли субстрат деацетилазы FLUOR DE LYS® (Enzo Life Sciences, № по кат.: BML-KI104, FdL), субстрат FLUOR DE LYS®-Green (Enzo Life Sciences, № по кат.: BML-KI572, FdL_G) или Вос-Lys(Tfa)-AMC (Wachem, № по кат.: 4060676,005, Tfa) — раствор с концентрацией 2X в буфере для анализа. После периода времени осуществления реакции (значения времени реакции и температуры разнятся для разных изоформ и приведены в таблице 1) добавляли 50 мкл проявляющего раствора, состоящего из концентрата проявителя I FLUOR DE LYS® (Enzo Life Sciences, № по кат.: BML-KI105), разбавленного в 200 раз в буфере (50 мМ Трис-НСl, рН 8, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂) с 2 мкМ TSA, и после 25 минут при комнатной температуре в темноте с применением прибора для многоканальных измерений Victor 1420 от Perkin Elmer Wallac проводили считывание флуоресценции.

Таблица 1. Подробности проведения ферментативного испытания каждой отдельной изоформы

Фермент			Субстрат	Предварительная инкубация	Реакция	Способ считывания λвозбуждения/ λизлучения (0,1 с)
Изоформа	Источник	Конц.				
HDAC1	№ по кат. BPS 50051	700 пМ	25 мкМ FdL_G	120 минут при 25°C	30 минут при 25°C	485/535 нм
HDAC2	№ по кат. BPS 50002	3 нМ	150 мкМ FdL	30 минут при 30°C	30 минут при 30°C	355/460 нм
HDAC3	№ по кат. BPS 50003	460 пМ	25 мкМ FdL_G	30 минут при 30°C	30 минут при 30°C	485/535 нм
HDAC4	№ по кат. BPS 50004	53 пМ	20 мкМ Tfal	120 минут при 25°C	80 минут при 25°C	355/460 нм
HDAC5	№ по кат. BPS 50005	700 пМ	20 мкМ Tfal	30 минут при 30°C	60 минут при 30°C	355/460 нм
HDAC6	№ по кат. BPS 50006	250 пМ	25 мкМ FdL_G	30 минут при 25°C	30 минут при 25°C	485/535 нм
HDAC7	№ по кат. BPS 50007	130 пМ	20 мкМ Tfal	60 минут при 25°C	60 минут при 25°C	355/460 нм
HDAC8	№ по кат. BPS 50008	8,5 нМ	25 мкМ FdL_G	55 минут при к. т.	30 минут при 30°C	485/535 нм

Оценивали ферментативную активность каждого синтезированного соединения в отношении рекомбинантных HDAC6 и HDAC1 человека (таблица 2). Все испытуемые соединения в результате были практически неактивными ($IC_{50} > 30$ мкМ) в отношении HDAC1. Также проводили скрининг ограниченного количества соединений в отношении всех других изоформ с целью получения полного профиля (таблица 3).

Таблица 2. Анализ ингибирующей фермент активности в отношении HDAC6 и в отношении HDAC1 (IC_{50} в единицах нМ)

ПРИМЕР	IC_{50} HDAC6 (нМ)	IC_{50} HDAC1 (нМ)	ПРИМЕР	IC_{50} HDAC6 (нМ)	IC_{50} HDAC1 (нМ)
1	7	>200000	216	151	>200000

2	10	>200000	217	154	>200000
3	10	>200000	218	156	>200000
4	12	>200000	219	156	>200000
5	12	>200000	220	157	>200000
6	13	>200000	221	157	>200000
7	13	>200000	222	160	>200000
8	14	>200000	223	161	>200000
9	15	>200000	224	162	>200000
10	16	>200000	225	169	>200000
11	19	>200000	226	169	>200000
12	20	>200000	227	172	>200000
13	23	>200000	228	178	>200000
14	25	>200000	229	179	>200000
15	26	>200000	230	187	>200000
16	29	>200000	231	197	>200000
17	8	>200000	232	198	>200000
18	8	>200000	233	200	>200000
19	11	>200000	234	202	>200000
20	11	>200000	235	202	>200000
21	17	>200000	236	206	>200000
22	17	>200000	237	210	>200000
23	13	30320	238	211	>200000
24	7	>200000	239	215	>200000
25	7	>200000	240	215	>200000
26	8	>200000	241	216	>200000
27	9	>200000	242	252	>200000
28	13	>200000	243	234	>200000
29	10	>200000	244	240	>200000
30	10	>200000	245	264	>200000
31	14	>200000	246	266	>200000
32	14	>200000	247	272	>200000
33	14	>200000	248	275	>200000
34	15	>200000	249	277	>200000
35	16	>200000	250	293	>200000
36	16	>200000	251	298	>200000
37	17	>200000	252	27	>200000
38	18	>200000	253	352	>200000
39	18	>200000	254	361	>200000
40	19	>200000	255	377	>200000
41	19	122900	256	393	>200000
42	19	>200000	257	395	>200000

43	20	74921	258	410	>200000
44	20	163267	259	439	>200000
45	20	>200000	260	480	>200000
46	20	>200000	261	181	>200000
47	21	>30000	262	488	>200000
48	21	>30000	263	489	Н. д.
49	21	>200000	264	19	>200000
50	22	>200000	265	26	>200000
51	22	>200000	266	35	>200000
52	23	>200000	267	85	>200000
53	23	>200000	268	254	>200000
54	23	>200000	269	15	>200000
55	24	>200000	270	18	>200000
56	25	>200000	271	43	>200000
57	25	>200000	272	407	>200000
58	25	>200000	273	22	>200000
59	24	>200000	274	11	>200000
60	26	32870	275	373	>200000
61	27	>200000	276	9	164800
62	27	>200000	277	72	165600
63	28	>200000	278	186	Н. д.
64	28	>200000	279	286	>200000
65	28	>200000	280	89	>200000
66	28	>200000	281	200	>200000
67	29	>200000	282	282	>200000
68	33	>200000	283	225	>200000
69	30	>200000	284	323	>200000
70	34	>200000	285	491	>200000
71	30	>200000	286	99	>200000
72	30	>200000	287	446	>200000
73	31	>200000	288	355	>200000
74	31	>200000	289	203	>200000
75	32	>200000	290	68	>200000
76	32	>200000	291	129	>200000
77	35	>200000	292	30	>200000
78	32	>200000	293	31	>200000
79	33	>200000	294	78	>200000
80	33	>200000	295	32	>200000
81	33	>200000	296	34	>200000
82	33	>200000	297	37	64999
83	33	>200000	298	151	>200000

84	33	>200000	299	110	>200000
85	33	>200000	300	67	>200000
86	34	>200000	301	64	>200000
87	34	>200000	302	49	>999999
88	34	>200000	303	62	>999999
89	34	>200000	304	35	>999999
90	34	>200000	305	23	>999999
91	35	>200000	306	32	>999999
92	35	>200000	307	11	>999999
93	36	>200000	308	15	>999999
94	36	>200000	309	69	>999999
95	37	>200000	310	138	>999999
96	37	>200000	311	25	>999999
97	38	>200000	312	41	>999999
98	38	>200000	313	308	>999999
99	38	>200000	314	22	>999999
100	39	>200000	315	668	>999999
101	39	>200000	316	56	>999999
102	39	>200000	317	34	>999999
103	39	>200000	318	40	>999999
104	40	>200000	319	87	>999999
105	41	>200000	320	28	>999999
106	41	>200000	321	98	>999999
107	41	>200000	322	17	>999999
108	45	66560	323	49	47930
109	42	>200000	324	18	>999999
110	42	>200000	325	26	>999999
111	42	>200000	326	219	>999999
112	42	>200000	327	40	>999999
113	43	>200000	328	14	>999999
114	43	>200000	329	27	>999999
115	43	>200000	330	465	>999999
116	44	>200000	331	52	>999999
117	44	>200000	332	67	>999999
118	44	>200000	333	321	>999999
119	45	>200000	334	65	>999999
120	45	>200000	335	62	>999999
121	45	>200000	336	57	>999999
122	46	>200000	337	45	>999999
123	46	>200000	338	101	>999999
124	47	>200000	339	24	>999999

125	48	>200000	340	41	>999999
126	49	>200000	341	135	>999999
127	49	>200000	342	32	>999999
128	49	>200000	343	31	>999999
129	50	>200000	344	47	84350
130	50	>200000	345	24	168200
131	51	>200000	346	26	>999999
132	51	>200000	347	27	>999999
133	51	>200000	348	26	>999999
134	52	>200000	349	48	177500
135	53	>200000	350	22	>999999
136	53	>200000	351	21	>999999
137	53	>200000	352	60	>999999
138	54	>200000	353	42	>999999
139	55	>200000	354	25	182900
140	55	>200000	355	62	>999999
141	56	>200000	356	43	>999999
142	59	>200000	357	12	>999999
143	60	>200000	358	52	123800
144	60	>200000	359	11	>999999
145	61	>200000	360	18	>999999
146	62	>200000	361	9	>999999
147	63	>200000	362	18	>999999
148	63	>200000	363	29	>999999
149	64	>200000	364	37	570399,5
150	64	>200000	365	106	>999999
151	65	>200000	366	297	>999999
152	65	>200000	367	26	167700
153	66	>200000	368	17	>999999
154	67	>200000	369	17	>999999
155	69	>200000	370	23	>999999
156	70	>200000	371	25	>999999
157	70	>200000	372	19	>999999
158	72	>200000	373	26	>999999
159	74	>200000	374	101	>999999
160	74	>200000	375	88	>999999
161	75	>200000	376	9	>999999
162	76	45109	377	370	>999999
163	77	>200000	378	17	199200
164	77	>200000	379	17	>999999
165	78	>200000	380	19	>999999

166	78	>200000	381	28	>999999
167	79	>200000	382	18	>999999
168	79	>200000	383	13	>999999
169	81	>200000	408	80	>999999
170	81	>200000	419	64	>999999
171	82	>200000	420	12	>999999
172	86	>200000	384	63	999999
173	86	>200000	385	30	999999
174	87	>200000	386	40	999999
175	88	>200000	387	12	999999
176	88	>200000	388	125	999999
177	89	>200000	389	192	999999
178	89	>200000	390	116	999999
179	90	>200000	391	217	999999
180	92	>200000	392	102	999999
181	92	>200000	393	497	999999
182	92	>200000	394	264	999999
183	93	>200000	395	857	999999
184	96	>200000	396	60	999999
185	96	>200000	397	57	999999
186	98	>200000	398	49	Н. д.
187	41	>200000	399	247	999999
188	99	>200000	400	32	Н. д.
189	99	>200000	401	144	999999
190	99	>200000	403	117	999999
191	102	>200000	404	178	999999
192	102	>200000	405	59	999999
193	104	>200000	406	85	999999
194	104	>200000	407	136	999999
195	104	>200000	409	420	999999
196	107	>200000	410	348	999999
197	107	>200000	413	515	999999
198	109	>200000	414	461	999999
199	109	>200000	415	49	999999
200	113	>200000	416	46	999999
201	115	>200000	417	44	Н. д.
202	116	>200000	418	27	Н. д.
203	118	>200000	422	249	999999
204	122	Н. д.	423	99	999999
205	122	>200000	424	76	Н. д.
206	127	>200000	425	545	Н. д.

207	129	999000	426	345	999999
208	132	>200000	427	72	Н. д.
209	133	>200000	428	99	Н. д.
210	138	>200000	429	146	Н. д.
211	147	>200000	431	352	Н. д.
212	147	>200000	433	23	Н. д.
213	150	>200000	434	59	Н. д.
214	151	>200000	504	100	Н. д.
215	151	>200000			

Н. д. = нет данных

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют значения IC_{50} в отношении HDAC6 ниже 500 нМ, при этом большинство из них демонстрируют значения IC_{50} ниже 20 нМ. Все соединения являются неактивными в отношении HDAC1.

Таблица 3. Профиль ингибирования в отношении всех HDAC для некоторых предпочтительных соединений в соответствии с настоящим изобретением (IC_{50} , нМ)

Соед.	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5	HDAC7	HDAC8	HDAC9	HDAC10	HDAC11
1	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
2	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
3	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	22467	>30000	>30000
4	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
5	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
6	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
7	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
8	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
9	>30000	>30000	5012	1507	3079	1405	971	>30000	>30000
10	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	29507	>30000	>30000	>30000

11	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
12	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
13	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	197100	>30000	>30000	>30000
14	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
15	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
16	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
17	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
18	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
19	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	572250	>30000	>30000	>30000
20	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	577500	>30000	>30000	>30000
21	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
22	>30000	>30000	>30000	>30000	>30000	>200000	>30000	>30000	>30000
23	>30000	26524	>30000	>30000	>30000	565	>30000	>30000	>30000

Пример 78. Цитотоксичность

Цитотоксическую активность оценивали в отношении промиелоцитарной линии В-клеток 697 для большинства из синтезированных соединений, которые продемонстрировали превосходный профиль безопасности, поскольку они были почти полностью неактивными.

Клетки высевали в планшет (2×10^4 клеток на лунку). Получали последовательные разведения испытуемых соединений в DMSO, а затем разбавляли 1000X в культуральной среде (среда RPMI 1640, дополненная 10% FBS). Затем 100 мкл растворов соединений переносили в 100 мкл суспензий клеток (конечная концентрация находится в диапазоне 0,13 нМ – 10000 нМ, конечное содержание DMSO — 0,05%) и инкубировали в течение 48 часов. Цитотоксическую активность молекул оценивали с

применением набора CellTiter 96[®] Aqueous (Promega) Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, с помощью которого оценивается функциональное состояние митохондрий, согласно инструкциям изготовителя.

Значения IC₅₀ показаны в таблице 4.

Таблица 4. Цитотоксичность в отношении клеток клеточной линии 697 В-клеточного острого лимфобластного лейкоза из клеток-предшественников (IC₅₀, нМ) для некоторых предпочтительных соединений

Соед.	Цитотоксичность (клеточная линия 697), нМ	Соед.	Цитотоксичность (клеточная линия 697), нМ
1	>200000	50	>200000
2	>200000	52	>200000
3	>200000	56	>200000
4	>200000	63	>200000
5	>200000	64	100000
6	>200000	65	>200000
7	>200000	67	>200000
8	>200000	70	>200000
9	>200000	71	>200000
10	>200000	73	100000
11	>200000	75	>200000
12	>200000	78	100000
13	>200000	79	>200000
14	>200000	80	>200000
15	>200000	81	>200000
16	>200000	86	>200000
17	>200000	89	>200000
18	>200000	90	>200000
19	>200000	92	>200000
20	>200000	96	>200000
21	>200000	98	100000
22	>200000	100	>200000
23	>200000	101	>200000
33	>200000	104	>200000
42	100000	105	>200000
43	>200000	106	>200000
44	100000	109	>200000
45	>200000	113	>200000
47	>200000	114	>200000
48	>200000	116	>200000

117	>200000		
120	>200000		
121	>200000		
122	>200000		
128	>200000		
133	>200000		
151	>200000		
218	>200000		
255	>200000		

Пример 79. Устойчивость к I фазе метаболизма в печеночной фракции S9 крысы и человека

Испытуемые соединения инкубировали в печеночной фракции S9 крысы и человека при 37°C не более 90 минут с целью оценить их устойчивость к I фазе метаболизма с помощью печеночных ферментов. Каждое испытуемое соединение инкубировали при концентрации порядка мкМ (50 мкМ при анализе образцов с помощью UV/HPLC, 1 или 2 мкМ при анализе образцов с помощью LC-MS/MS) с фракцией S9 (содержание белка составляло 2 мг/мл) в 100 мМ фосфатном буфере (pH 7,4), 3,3 мМ MgCl₂ и 1,3 мМ NADPH в течение 0, 10, 30, 60 и 90 минут при 37°C на вибрирующей бане с термостатом. Реакцию останавливали, помещая образцы на ледяную баню и добавляя подкисленный ацетонитрил. После центрифугирования (10 минут при 14000 об./мин.) аликвоту супернатанта разбавляли водой, фильтровали с помощью шприцевых фильтров с восстановленной целлюлозой с размером пор 0,45 мкм и вводили в HPLC-UV или в LC-MS/MS. Рассчитывали процентную долю остающегося количества в разные моменты времени инкубации относительно исходного количества. Также рассчитывали истинный клиренс.

Пример 80. Стабильность в плазме крови крысы и человека

С целью оценить устойчивость к циркулирующим ферментам испытуемые соединения инкубировали в плазме крови человека и крысы при 37°C на вибрирующей бане с термостатом. Каждое испытуемое соединение инкубировали при концентрации порядка мкМ (50 мкМ при анализе образцов с помощью UV/HPLC, 1 или 2 мкМ при анализе образцов с помощью LC-MS/MS) в течение 0, 15, 30 минут и 1, 2 и 4 часов. Реакцию останавливали, помещая образцы на ледяную баню и добавляя подкисленный

ацетонитрил. После центрифугирования (10 минут при 14000 об./мин.) аликвоту супернатанта разбавляли водой, фильтровали с помощью шприцевых фильтров с восстановленной целлюлозой с размером пор 0,45 мкм и вводили в HPLC-UV или в LC-MS/MS. Рассчитывали процентную долю остающегося количества в разные моменты времени инкубации относительно исходного количества. Также рассчитывали период полувыведения из плазмы крови.

Данные касательно метаболической стабильности *in vitro* для ограниченного количества соединений обобщены в таблице 5. Большинство молекул продемонстрировало надлежащую стабильность. Следует отметить, что наиболее эффективные соединения также являются и наиболее стабильными.

Таблица 5. Анализ устойчивости предпочтительных соединений к воздействию ферментов *in vitro* (остаточная процентная доля в S9 через 90 минут и в плазме крови через 4 часа)

Соед.	ПЛАЗМА КРОВИ ЧЕЛОВЕКА	ПЛАЗМА КРОВИ КРЫСЫ	ФРАКЦИЯ S9 ЧЕЛОВЕКА	ФРАКЦИЯ S9 КРЫСЫ
1	85	79	93	96
2	87	90	70	61
3	70	80	97	90
4	80	78	77	77
5	74	70	92	93
6	93	93	99	93
7	76	81	92	96
8	99	76	95	94
9	59	87	83	90
10	89	97	95	95
11	83	86	70	90
12	82	86	96	98
13	78	75	97	98
14	72	83	93	95
15	81	72	91	79
16	75	84	86	88
17	82	85	84	99
18	84	69	82	91
19	83	83	96	94
20	97	82	99	93
21	84	75	99	90
22	92	96	88	98
23	88	92	88	96

28	74	64	98	97
30	87	68	80	96
32	97	67	97	91
34	95	69	89	83
36	78	76	89	94
37	90	83	71	78
39	83	71	100	96
41	91	77	94	92
46	74	72	81	60
50	89	87	95	66
51	90	79	90	62
53	77	78	88	91
57	62	68	70	86
59	87	83	98	97
60	76	81	70	94
62	88	69	95	86
64	69	70	103	9
65	94	76	99	35
67	74	74	77	39
69	79	79	97	83
75	96	76	85	90
76	74	73	53	89
78	62	Н. д.	94	78
79	85	77	96	78
80	97	88	94	46
81	87	87	78	14
84	80	60	85	62
89	81	82	96	98
90	80	88	83	13
91	78	93	74	68
93	74	79	72	59
97	76	96	84	95
99	86	93	52	18
102	92	90	82	56
104	92	87	86	78
105	84	81	99	71
106	86	78	78	69
108	78	77	96	68
109	89	78	82	87
113	75	92	76	85
116	82	75	92	71
117	92	74	93	71
122	88	84	78	10
124	94	92	91	96

128	96	83	30	13
131	92	82	83	58
133	88	69	98	78
138	92	Н. д.	70	66
140	99	58	87	0
143	60	80	89	71
151	98	97	83	79
174	88	80	91	72
185	97	62	86	69
186	94	86	88	90
193	81	92	87	80
194	90	88	95	77
207	91	70	72	0
211	91	89	63	80
218	92	69	86	89
235	90	84	92	63
247	99	81	98	65
250	91	82	88	89
255	91	57	98	76
264	80	94	93	92
269	80	71	81	69
270	89	78	93	79
273	83	74	92	99
274	83	83	95	97
288	78	86	54	9

Н. д. = нет данных

Пример 81. Ацетилирование α -тубулина *in vitro* в клеточной линии 697

Определение ацетилирования α -тубулина *in vitro* проводили на промиелоцитарной В-клеточной линии 697.

20 мМ исходный раствор испытуемых молекул в DMSO разбавляли средой RPMI 10% FCS + 0,01% DMSO в концентрации 20X относительно конечной концентрации, добавляли к клеткам (15×10^6 клеток в общем объеме, составлявшем 30 мл, в среде RPMI 10% FCS + 0,01% DMSO) с получением конечных концентраций, составлявших 1000, 333, 111, 37 нМ, и инкубировали при 37°C, 5%CO₂ в течение 16 часов.

В конце периода инкубации 5×10^6 клеток отбирали из каждого образца, центрифугировали в течение 5 минут при 1100 об./мин. и промывали в 0,9% NaCl при 4°C. Полученный осадок лизировали путем обработки при 4°C в течение 30 минут

150 мкл буфера Complete Lysis-M, содержащего ингибиторы протеазы (Complete Lysis-M Roche + Complete Tablets, Mini Easypack, № по кат.: 4719956001) и смеси ингибиторов фосфатазы (PhosStop Easypack, Roche, № по кат.: 4906837001), затем центрифугировали в течение 10 минут при 14000 об./мин. (20817x g). 0,3 мкг супернатанта (общего белкового экстракта) разбавляли в 100 мкл 1x PBS и иммобилизовали на планшете Maxisorp F96 NUN-IMMUNO (Nunc MaxiSorp с плоским дном, Nunc, № по кат.: 442404) при комнатной температуре в течение ночи. Планшеты дважды промывали промывочным буфером (PBS1X + 0,005% tween 20) и обеспечивали насыщение с помощью 300 мкл 1x PBS, содержащего 10% FCS, в течение 1 часа при комнатной температуре. После промывания дважды промывочным буфером планшеты инкубировали в течение двух часов при комнатной температуре в присутствии антитела к ацетилированному α -тубулину (моноклональное антитело к ацетилированному тубулину, клон 6-11B-1, свободная жидкость брюшной полости мыши, Sigma, № по кат.: T6793), 100 мкл/лунка, разбавленного 1:1000 в 1x PBS, содержащем 10% FCS, или с общим антителом к α -тубулину (моноклональное антитело к альфа-тубулину, вырабатываемое у мыши, Sigma, № по кат.: T6074). После промывания планшетов 5 раз промывочным буфером добавляли вторичное антитело, конъюгированное с ферментом HRP (антитело козы к IgG, IgM, IgA (H+L) мыши, Thermo Fisher Scientific, № по кат.: A10668), разбавленное 1:1000 в 1x PBS + 10% FBS, в объеме 100 мкл/лунка.

После промывания 4 раза добавляли 100 мкл/лунка набора субстрата TMB в течение 10 минут при комнатной температуре в темноте. Реакцию останавливали путем добавления 50 мкл 2 н. H_2SO_4 . Планшеты считывали на спектрофотометре Multiskan Spectrum при длине волны 450 нм.

Степень ацетилирования рассчитывали путем деления значения поглощения, полученного для ацетилированного α -тубулина, на значение поглощения общего тубулина.

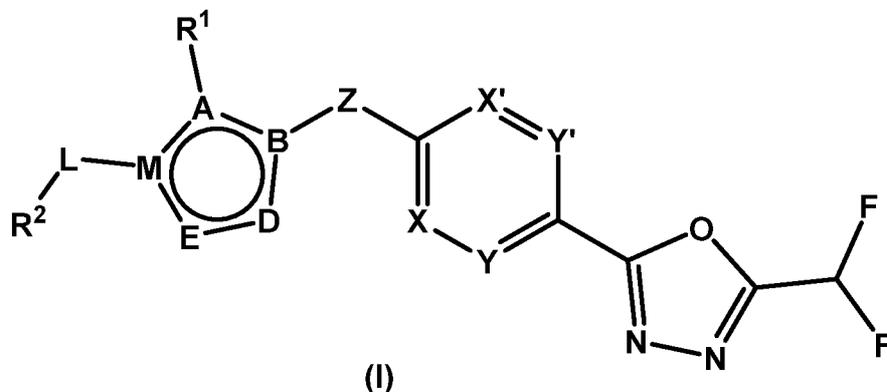
Результаты касательно ацетилирования тубулина, выраженные в виде кратности увеличения соотношения ацетилированного α -тубулина и общего α -тубулина, для каждого образца по сравнению с контрольным образцом (необработанным) обобщены в таблице 6.

Таблица 6. Ацелирование тубулина в клеточной линии 697 для ограниченного количества соединений (кратность увеличения соотношения ацелированного тубулина и общего тубулина относительно контроля)

Соед.	Кратность увеличения при 1 мкМ TubAc	Соед.	Кратность увеличения при 1 мкМ TubAc
1	25	18	11
2	26	19	4
3	13	20	11
4	13	21	16
5	19	22	17
6	19	23	31
7	16	29	15
8	10	32	31
9	17	34	28
10	11	41	4
11	18	46	5
12	11	51	26
13	16	89	8
14	19	104	15
15	16	116	5
16	19	124	13
17	32	274	12

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, изомеры и пролекарства на его основе,



где

X и X' независимо выбраны из CH, N, CF или CCl;

Y и Y' независимо выбраны из CH, N или CF;

A представляет собой C, N, O, S;

B представляет собой C, N;

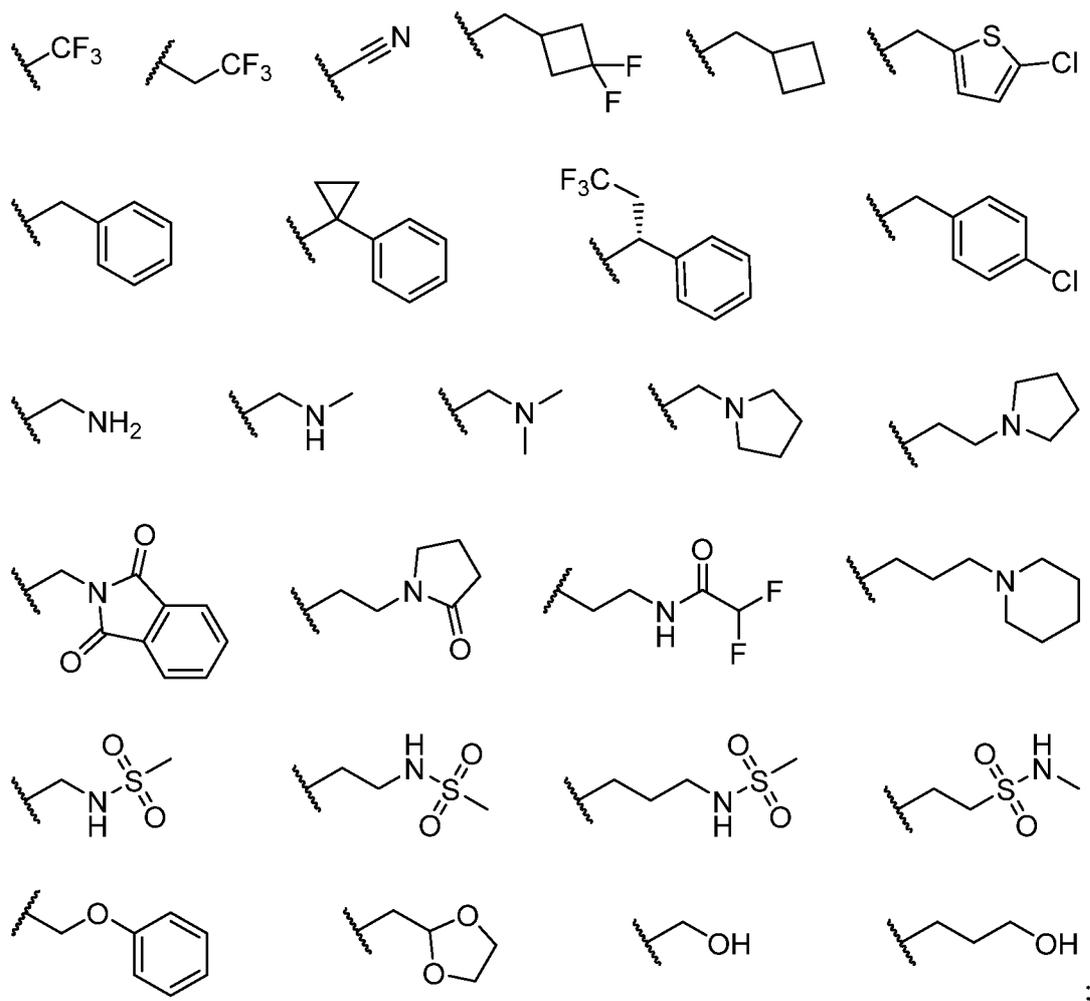
D представляет собой C, N, O;

E представляет собой C, N, O;

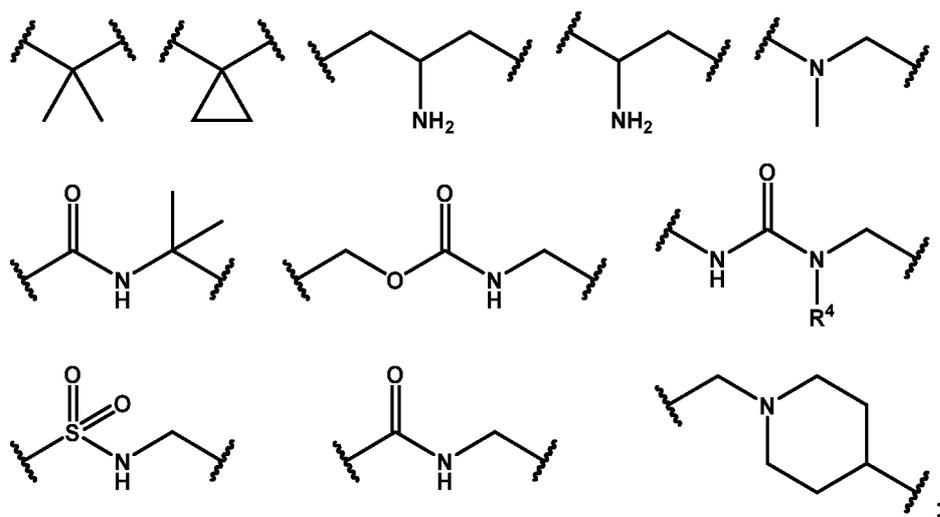
M представляет собой C, N;

Z представляет собой -CD₂-, -CF₂-, -CHR³-, -NH-, -S-;

R³ представляет собой H, C₁-C₄алкил или выбран среди следующих подструктур:



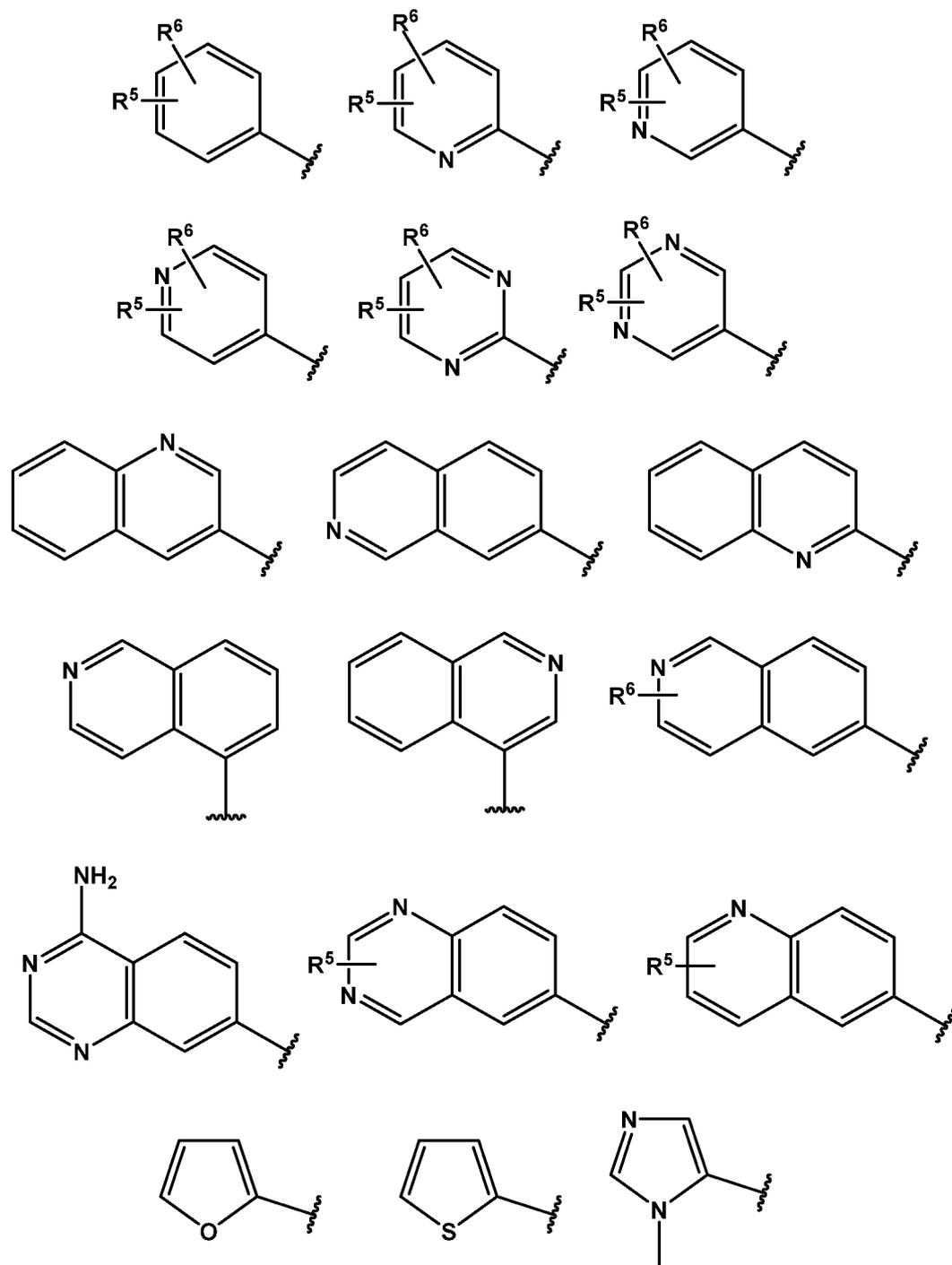
L отсутствует, представляет собой C₁-C₄алкил, -CHPh-, -CH₂NHCH₂- или выбран среди следующих подструктур:

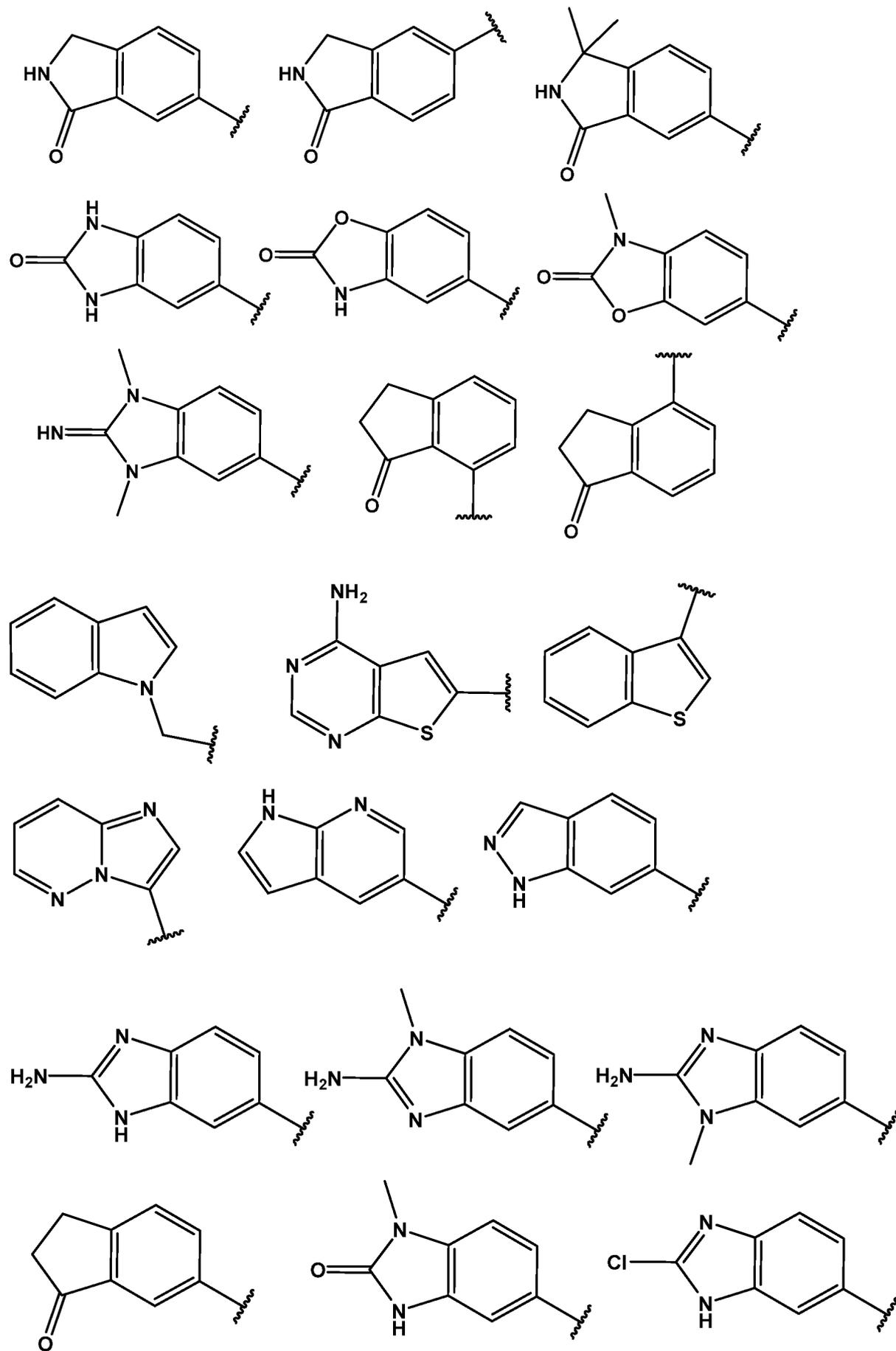


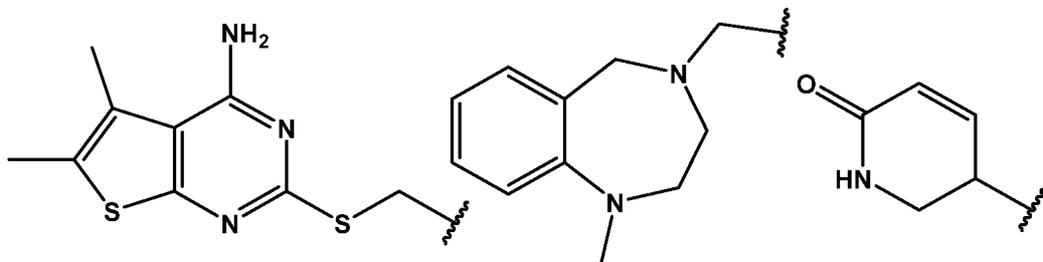
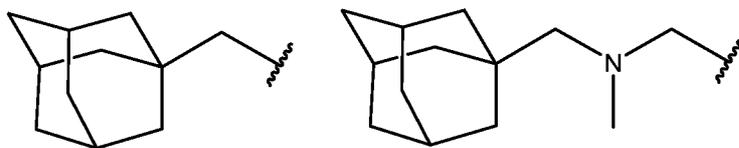
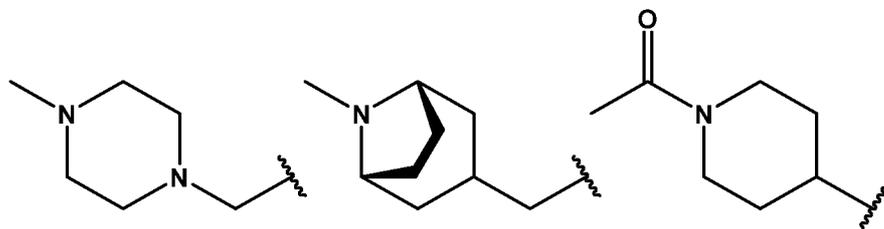
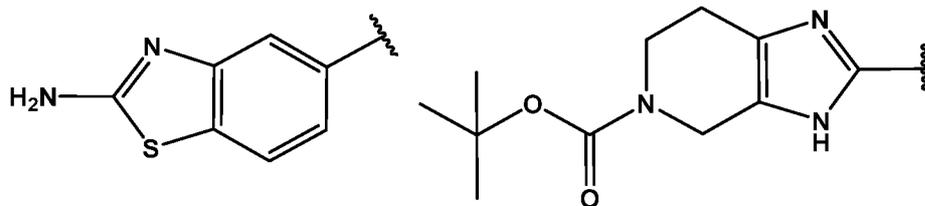
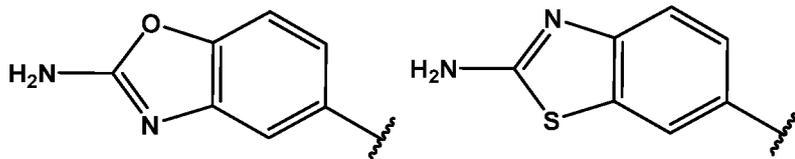
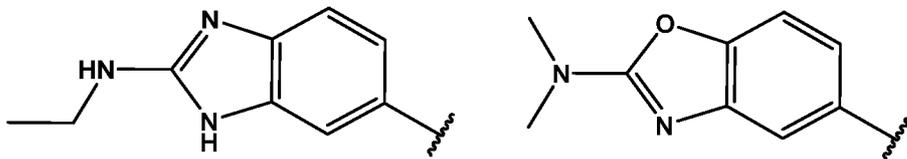
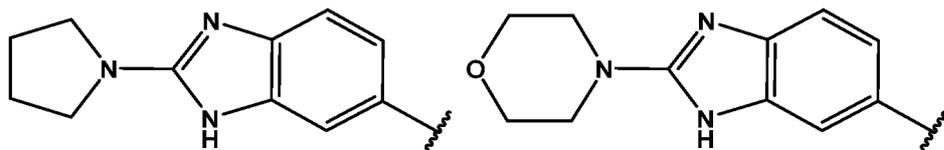
R⁴ представляет собой H, C₁-C₄алкил;

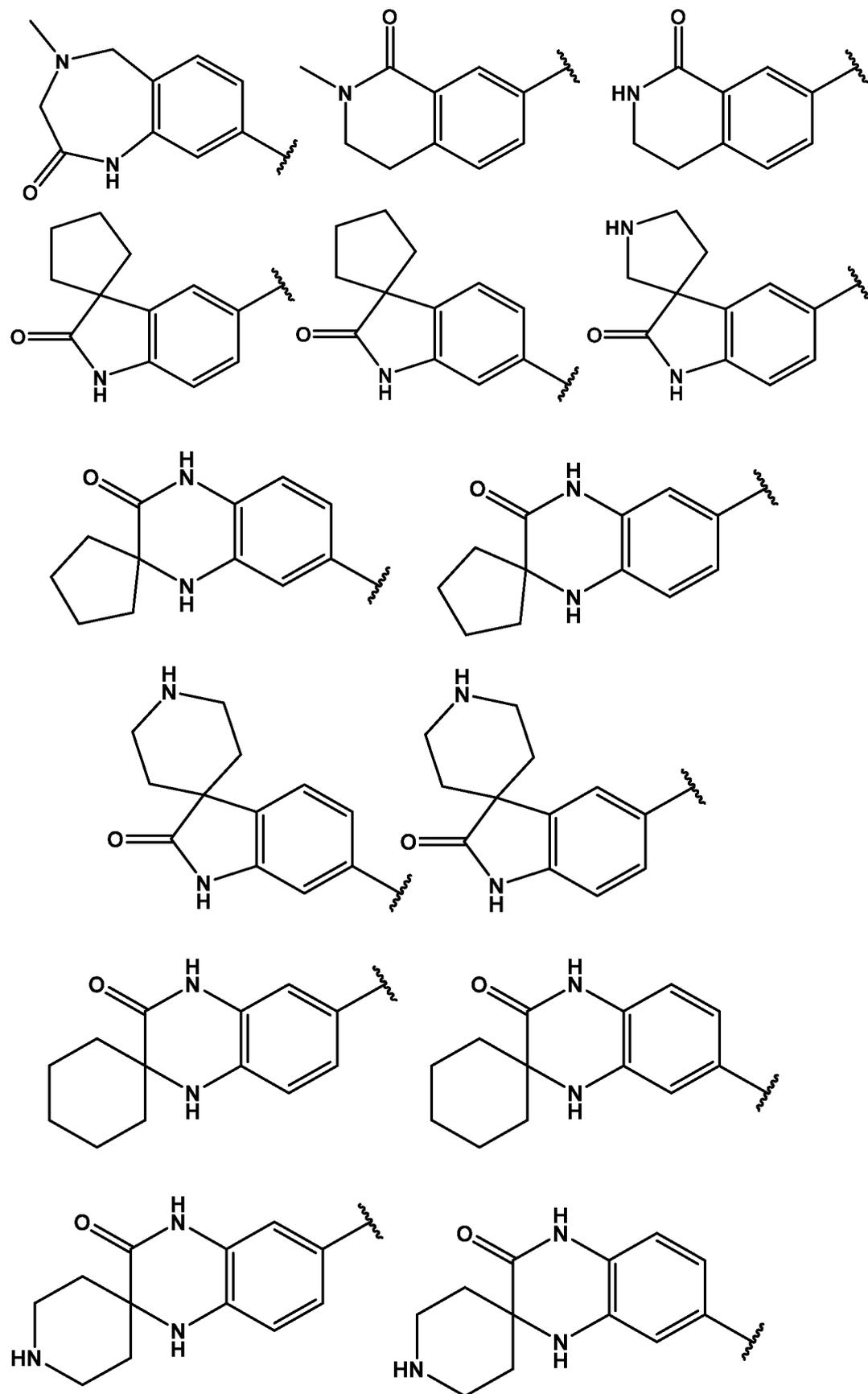
R^1 отсутствует, представляет собой -H, C_1 - C_4 алкил, - LR^2 ; если R^1 представляет собой - LR^2 , замещение при M отсутствует;

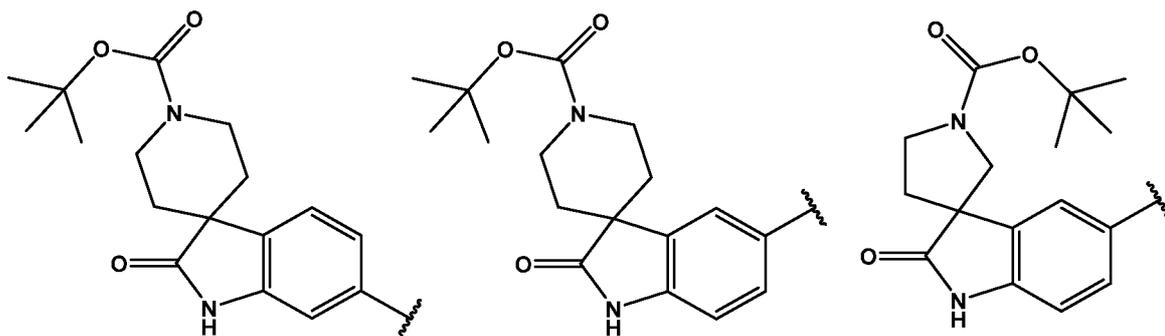
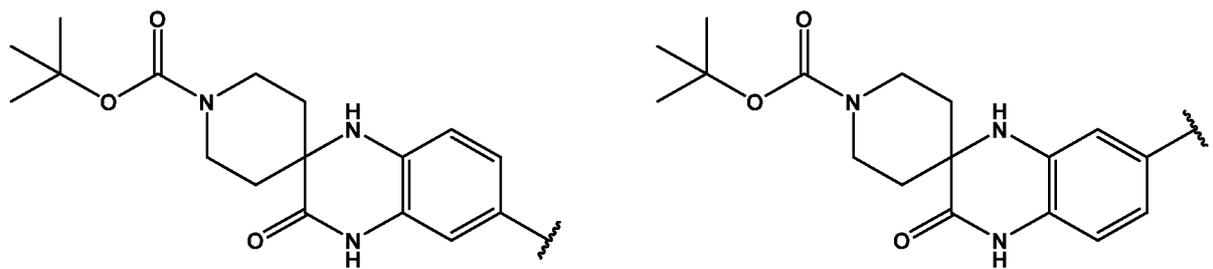
R^2 выбран из группы, состоящей из





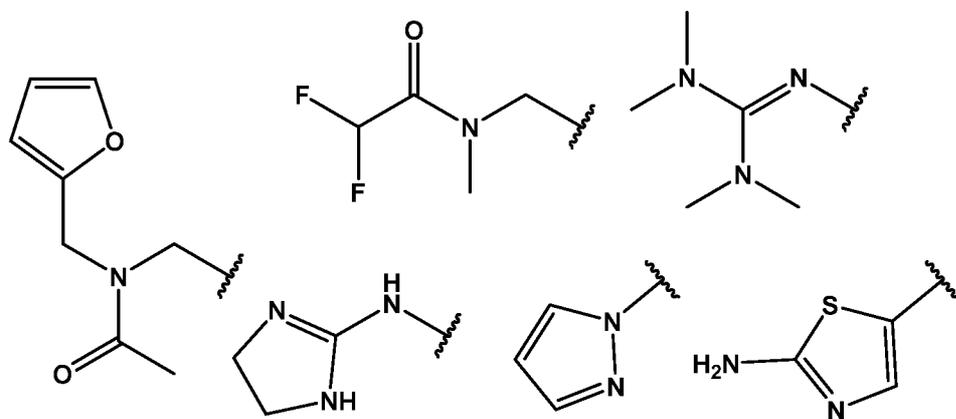


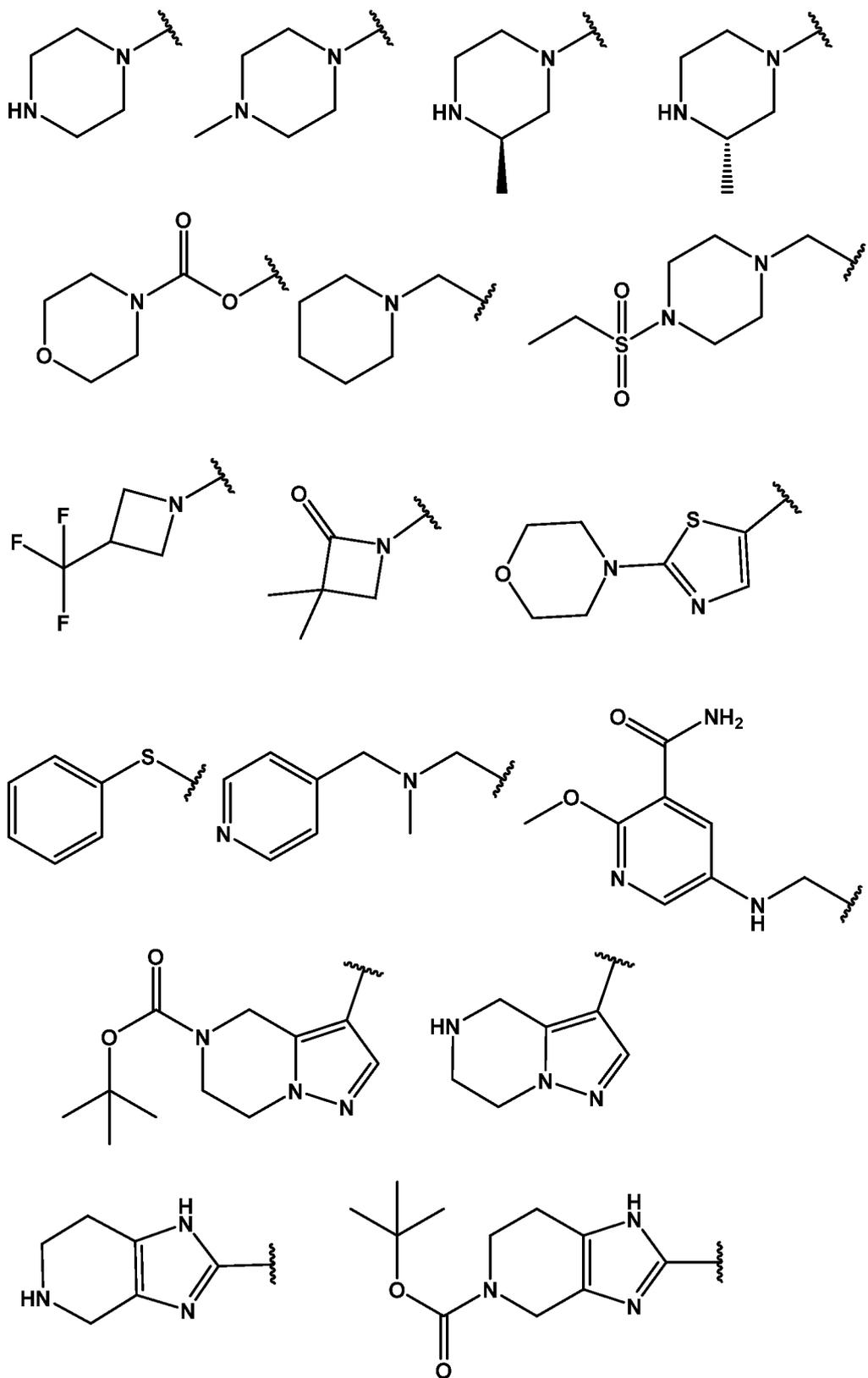




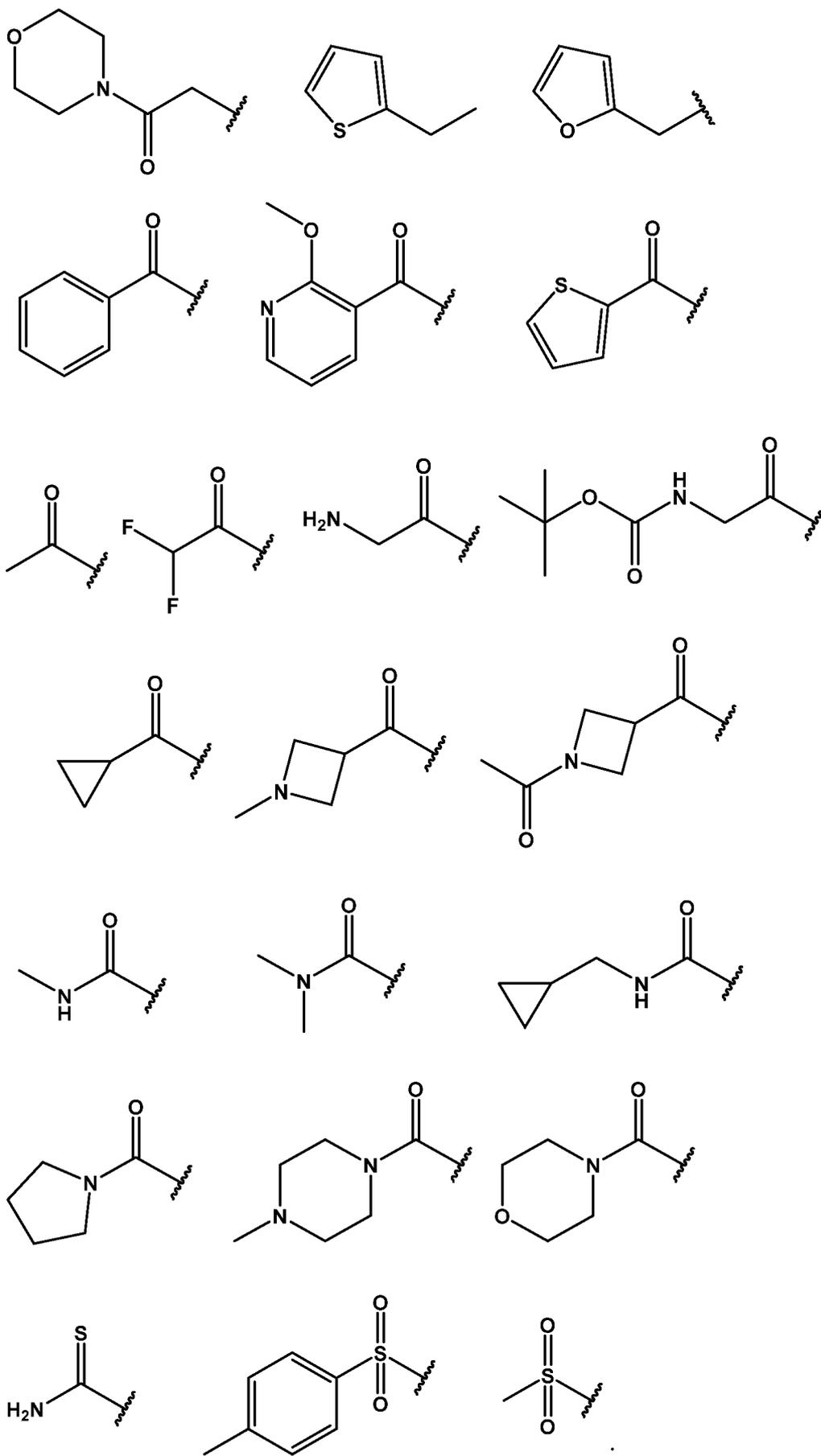
;

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей -H, -D, -OH, -O-C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил, -галоген, CF₃, -NR'R'', -NHR⁷, -COOH, -COR⁸, -NO₂, -CN, -Ph, -SO₂NMe₂, -CH₂NH₂, или выбраны среди следующих подструктур:

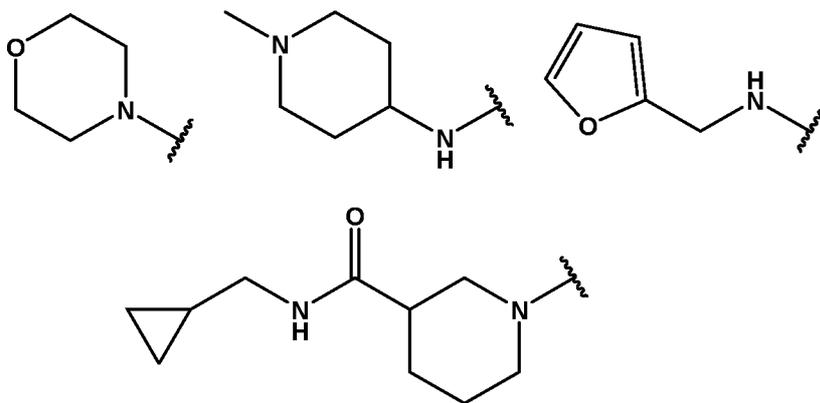




R⁷ представляет собой -CH₂Ph или выбран среди следующих подструктур:



R^8 представляет собой $-NR'R''$, C_1 - C_4 алкил или выбран среди следующих подструктур:



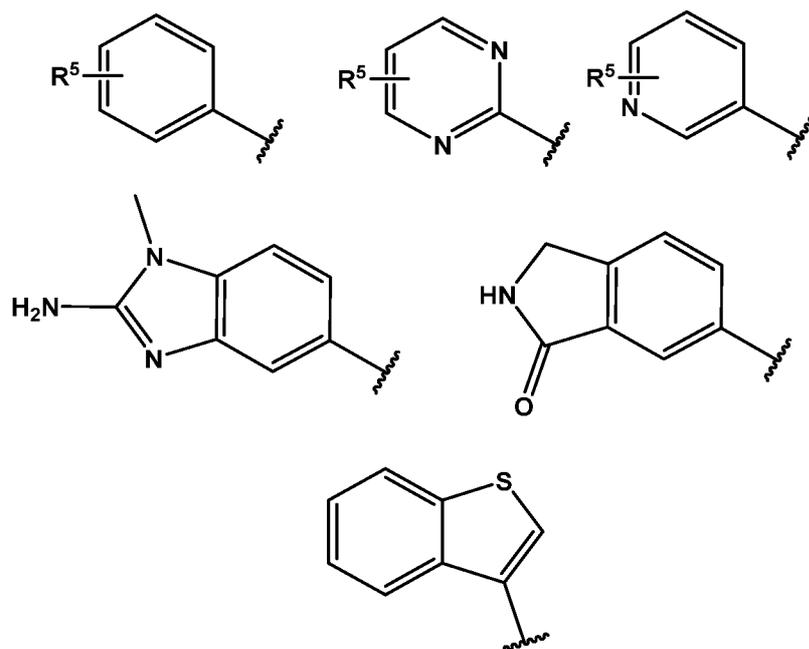
где R' и R'' независимо представляют собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил;

при условии, что

- если A , D и E представляют собой N ; B и M представляют собой C , то Y и Y' представляют собой CH ; X и X' независимо выбраны из CH или CF ; Z представляет собой $-S-$; R_1 представляет собой Me ;

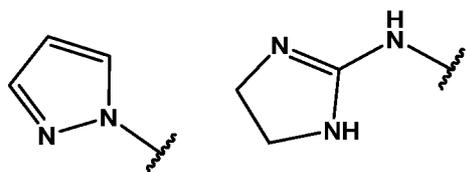
- если A представляет собой C , и B , D , E и M представляют собой N , то Y и Y' представляют собой CH ; X и X' независимо выбраны из CH или N ; R_1 представляет собой $-LR_2$.

2. Соединение по п. 1, где если A , D и E представляют собой N , B и M представляют собой C , и если A представляет собой C , и B , D , E и M представляют собой N , то R^2 выбран из следующих подструктур:



где

R^5 представляет собой $-NH_2$ или выбран среди следующих подструктур:



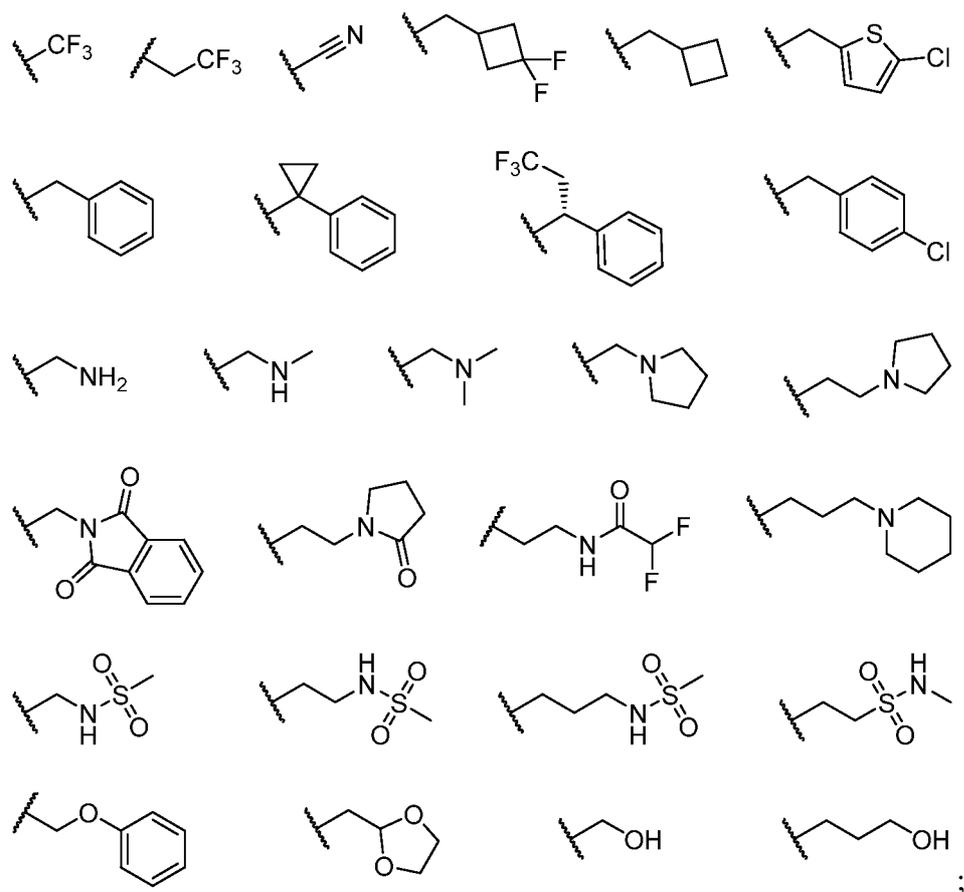
3. Соединение по п. 1, где пентагетероциклическое ядро А-В-Д-Е-М выбрано из группы, состоящей из 1,2,3-триазола, 2,5-дизамещенного тетразола, 1,4-дизамещенного пиразола, имидазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола.

4. Соединение по п. 3, где пентагетероциклическое ядро А-В-Д-Е-М выбрано из группы, состоящей из 1,2,3-триазола, где В представляет собой С, и М представляет собой N, 2,5-дизамещенного тетразола, 1,4-дизамещенного пиразола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола; предпочтительно 1,2,3-триазола, где В представляет собой С, и М представляет собой N, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола и изоксазола.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один среди X, X', Y и Y' представляет собой CF, или по меньшей мере один из X и X' представляет собой CCl.

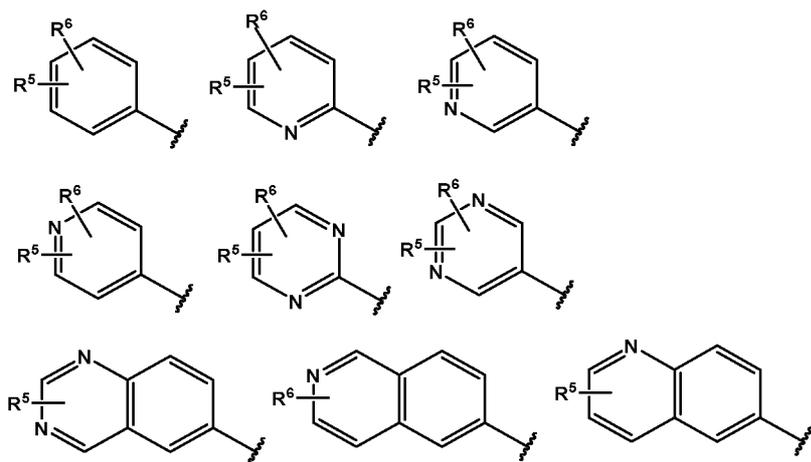
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой -CD₂-, -CF₂-, -CHR³-, -NH-, -S-;

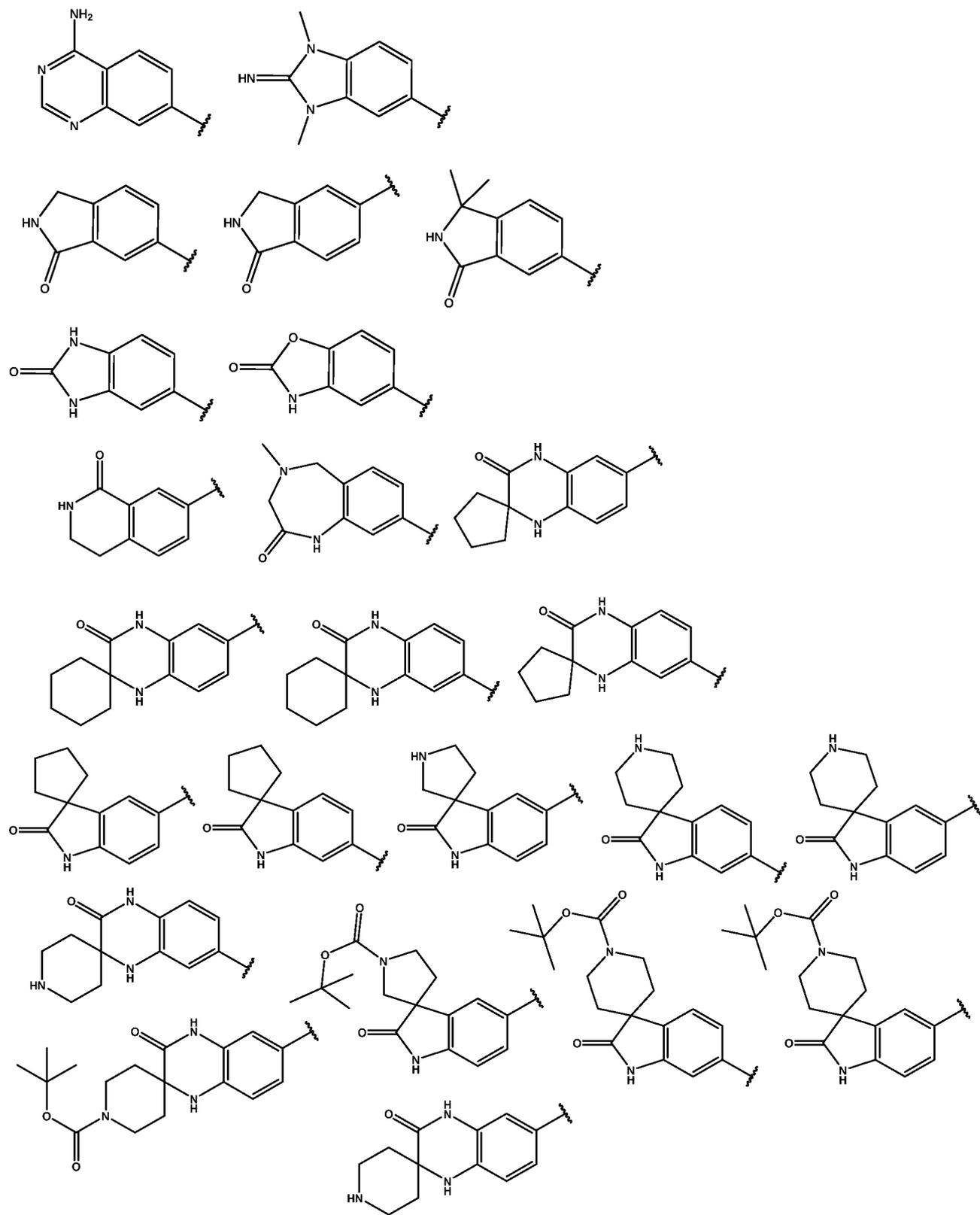
где R³ выбран среди следующих подструктур:

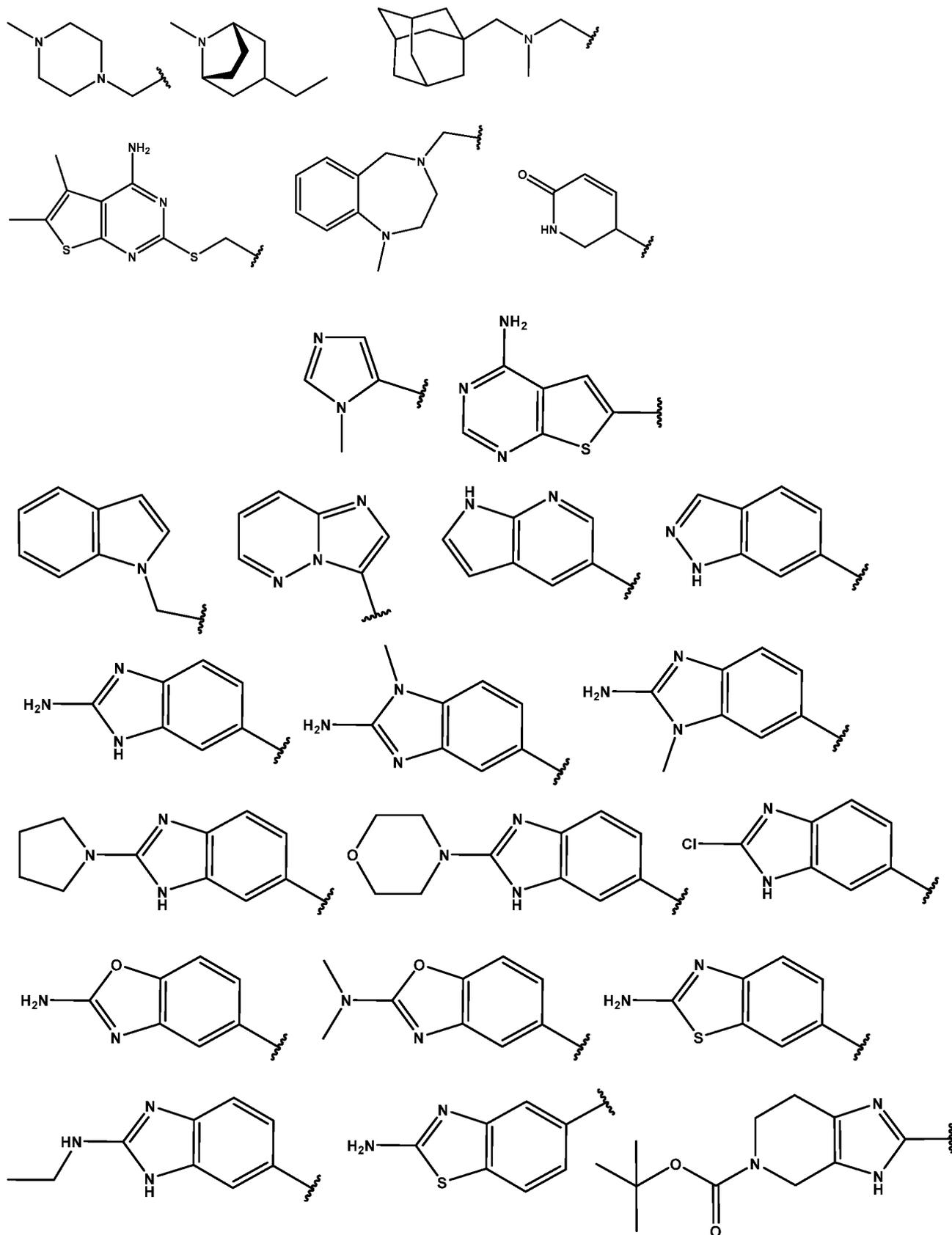


7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

R² выбран из группы, состоящей из

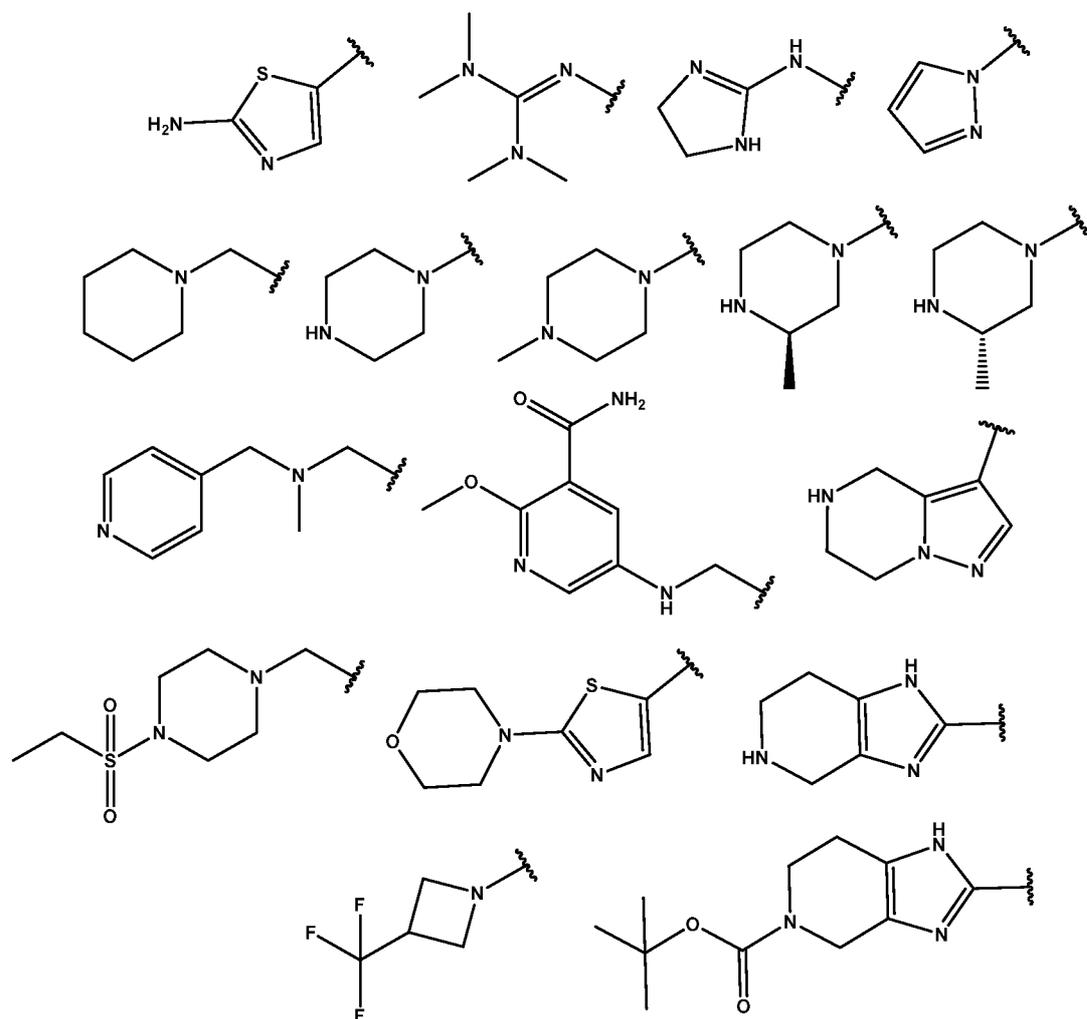




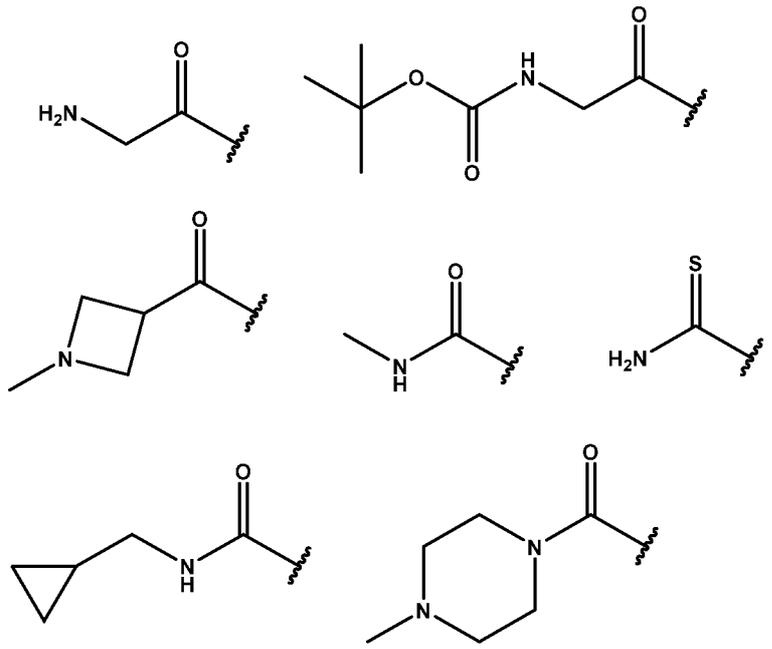


;

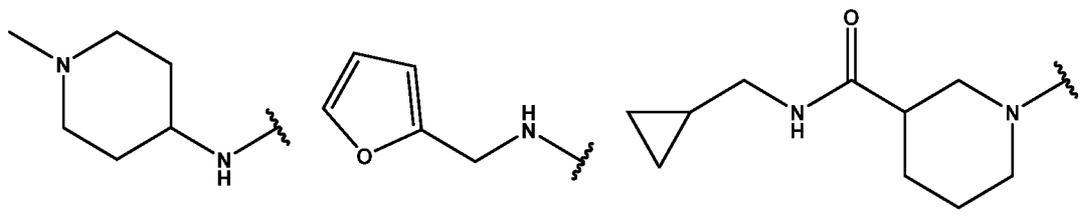
где по меньшей мере один из R^5 и R^6 выбран из группы, состоящей из $-OH$, $-NR'R''$, $-NHR^7$, $-SO_2NMe_2$, CH_2NH_2 , $-COR^8$, или выбран среди следующих подструктур:



R^7 выбран среди следующих подструктур:



R^8 представляет собой $-NR'R''$ или выбран среди следующих подструктур:



где R' и R'' независимо представляют собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил.

8. Соединение по п. 1 с условием, что если B представляет собой N , Z представляет собой CHR^3 , где R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил, L отсутствует, и каждый из X , X' , Y , Y' представляют собой CH , или один или два из X , X' , Y , Y' представляют собой N , то R^2 не выбран из фенила или пиридила, незамещенных или замещенных одним или несколькими алкилами, алкокси, тиоалкокси или их галогенированными производными или галогеном, незамещенного тиофенила или фуридила.

9. Соединение по п. 1 с условием, что следующие соединения исключены:

2-(дифторметил)-5-(4-((5-фенил-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-фенил-1H-имидазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(4-((4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(4-(трифторметил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((4-(тиофен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-(1-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(4-((5-метил-4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(5-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(2-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3,4-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3,5-дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2,6-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол;

2-(6-((4-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол и

2-(дифторметил)-5-(6-((4-(3,5-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол.

10. Соединение по любому из пп. 1–3, где

X и X' независимо выбраны из CH, N или CF;

Y и Y' независимо выбраны из CH, N или CF;

A представляет собой C, N, S;

B представляет собой C, N;

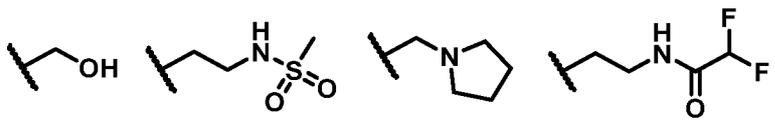
D представляет собой C, N;

E представляет собой C, N, O;

M представляет собой C;

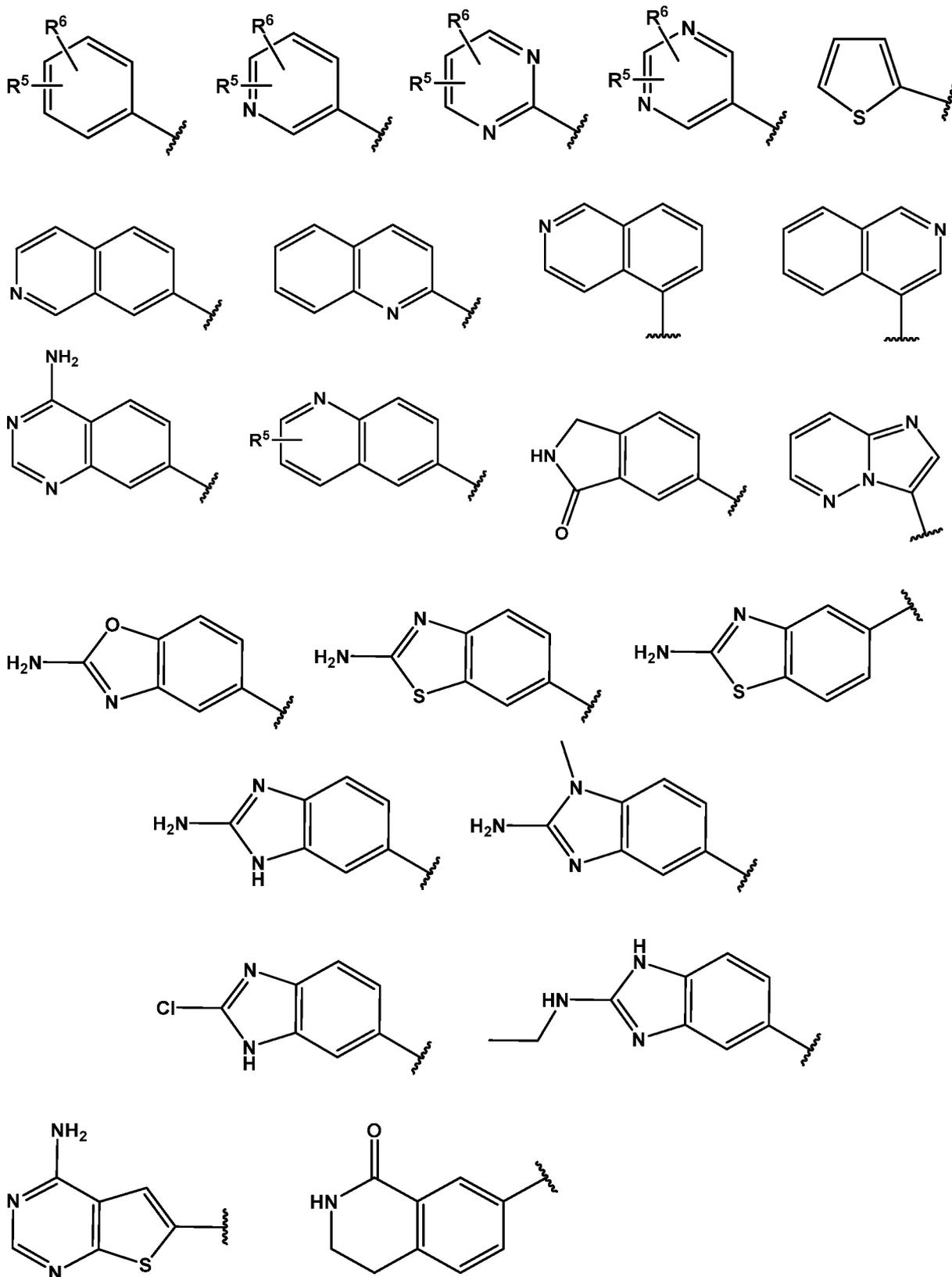
Z представляет собой CH₂, CHR³;

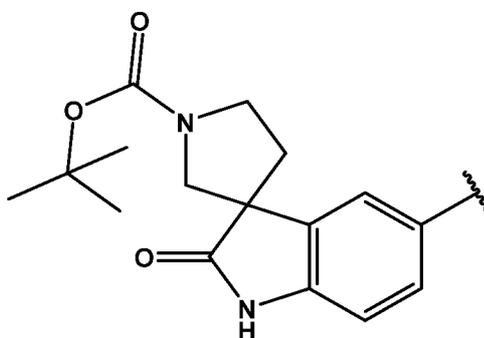
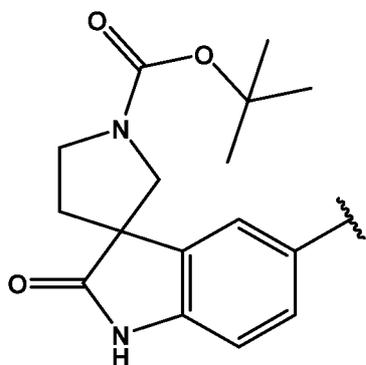
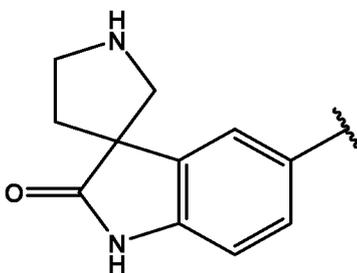
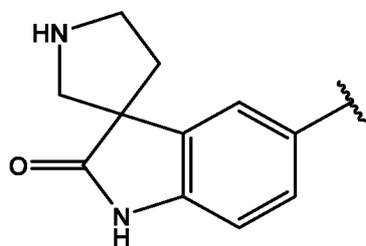
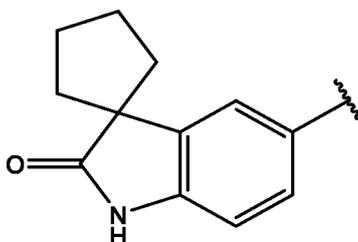
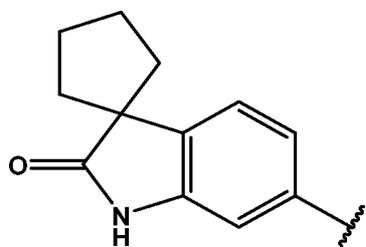
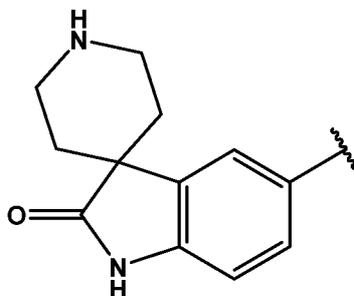
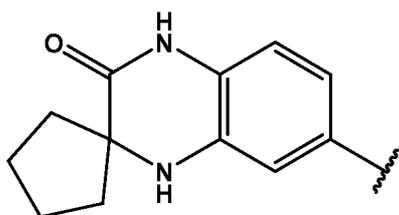
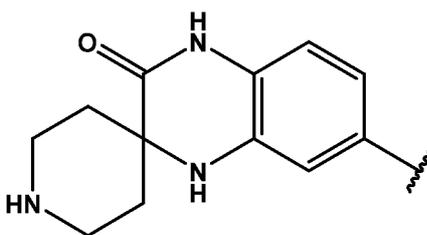
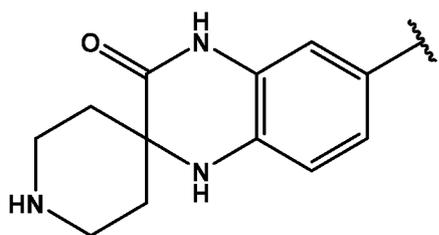
R³ представляет собой Me или выбран среди следующих подструктур:



L отсутствует;

R^2 выбран из группы, состоящей из





;

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, включающей -OH, -OMe, -Br, NH_2 , $-NHR^7$, $-COR^8$, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2NH_2$, или выбраны среди следующих подструктур:

- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амина (соед. 1);
- *N*-(5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 2);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амина (соед. 3);
- 6-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 4);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 5);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 6);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (соед. 7);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амина (соед. 8);
- 2-(6-((4-(2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 9);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина (соед. 10);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амина (соед. 11);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 12);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 13);

- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 14);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 15);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 16);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 17);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 18);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (соед. 19);
- *N*-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 20);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 21);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 22);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 23);
- *N*-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 24);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 25);
- 5'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-он (соед. 26);

- 7'-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'Н-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 27);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (соед. 28);
- 3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 29);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина (соед. 30);
- 3-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)-1,1-диметилмочевины (соед. 31);
- (*R*)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 32);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2Н-тетразол-5-ил)фенил)метанамина (соед. 33);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-метилхинолин-2-амина (соед. 34);
- 2-амино-4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)фенола (соед. 35);
- 7'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'Н-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 36);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамида (соед. 37);
- 5-(3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2Н-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-амина (соед. 38);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 39);

- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 40);
- 6'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 41);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 42);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)метанамина (соед. 43);
- (4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)метанамина (соед. 44);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 45);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (соед. 46);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 47);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 48);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (соед. 49);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 50);
- N-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (соед. 51);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 52);

- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-метоксипиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 53);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 54);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 55);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенола (соед. 56);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 57);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 58);
- 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 59);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-амина (соед. 60);
- 5'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-она (соед. 61);
- N-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)метансульфонамида (соед. 62);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксоамида (соед. 63);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амина (соед. 64);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метилпиридин-3-амина (соед. 65);

- *N*-(3-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 66);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 67);
- *N*-(5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 68);
- (3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 69);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамида (соед. 70);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 71);
- 2-амино-5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 72);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-амина (соед. 73);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 74);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 75);
- 2-амино-5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)никотинамида (соед. 76);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амина (соед. 77);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 78);

- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)пиримидин-2-амин (соед. 79);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (соед. 80);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N,N-диметилбензамида (соед. 81);
- 2-(4-((5-(5-бромпиридин-3-ил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 82);
- 7-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-она (соед. 83);
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин (соед. 84);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(тиофен-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 85);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамид (соед. 86);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 87);
- N-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 88);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2Н-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 89);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-амин (соед. 90);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N-этилбензамида (соед. 91);

- 1-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-3,3-диметилазетидин-2-она (соед. 92);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанола (соед. 93);
- 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этан-1-ола (соед. 94);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-гидроксифенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 95);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-(фуран-2-илметил)бензамида (соед. 96);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 97);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 98);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-этилпиридин-2-амин (соед. 99);
- (4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)метанамина (соед. 100);
- (5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамина (соед. 101);
- *N*-(5-(5-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 102);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 103);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 104);

- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 105);
- (*R*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 106);
- 6-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 107);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 108);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изоиндолин-1-она (соед. 109);
- 7'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 110);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 111);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 112);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(хинолин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 113);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-этиланилина (соед. 114);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((4-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 115);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензамида (соед. 116);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 117);

- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-4-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 118);
- *N*-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 119);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 120);
- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (соед. 121);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(тиофен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 122);
- 6'-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-2'-она (соед. 123);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 124);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 125);
- *N*-(5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (соед. 126);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-7-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 127);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3,4-диметоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 128);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)анилина (соед. 129);
- 4-(5-(3-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-ил)морфолина (соед. 130);

- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-метоксипиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 131);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 132);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метилпиридин-3-ил)ацетамида (соед. 133);
- 5-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 134);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 135);
- 2-(4-((4-(2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 136);
- (3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 137);
- 5-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамида (соед. 138);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамида (соед. 139);
- 1-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)этан-1-он (соед. 140);
- 5-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 141);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-метилхинолин-2-амин (соед. 142);
- (*R*)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 143);

- 2-амино-*N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетамида (соед. 144);
- *N*-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 145);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида (соед. 146);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(1-(пиридин-2-ил)циклопропил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 147);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 148);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1-метилазетидин-3-карбоксамида (соед. 149);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-нитрофенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 150);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 151);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2-амина (соед. 152);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(изохинолин-5-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 153);
- 5-((4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамида (соед. 154);
- (5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)метанамина (соед. 155);
- *N*-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)бензамида (соед. 156);

- 7'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 157);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,3,3-трифторпропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 158);
- (*R*)-2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 159);
- 2-амино-4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)фенилморфолин-4-карбоксилата (соед. 160);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (соед. 161);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-имина (соед. 162);
- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-4-фтор-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (соед. 163);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*1-метилбензол-1,2-диамина (соед. 164);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 165);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 166);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 167);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (соед. 168);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(4-((4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-3,5-дифторфенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 169);

- 1-(5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-3-метилмочевины (соед. 170);
- (S)-5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 171);
- *трет*-бутил-(2-((3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (соед. 172);
- 7-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (соед. 173);
- 4-(6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)морфолина (соед. 174);
- 1-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)тиомочевины (соед. 175);
- N-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(метиламино)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 176);
- *трет*-бутил-5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (соед. 177);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (соед. 178);
- N-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)-N-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамина (соед. 179);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этиланилина (соед. 180);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-фторфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 181);
- (S)-2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 182);

- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-*N*-(фуран-2-илметил)ацетамида (соед. 183);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 184);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 185);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 186);
- 2-(дифторметил)-5-(2-((5-(тиофен-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 187);
- 2-(4-((5-(3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 188);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторфенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 189);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-(пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 190);
- (4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)метанамина (соед. 191);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (соед. 192);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 193);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 194);
- 6'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 195);

- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)фенилморфолин-4-карбоксилата (соед. 196);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)анилина (соед. 197);
- 5-(1-((6-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 198);
- *N*-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 199);
- 5-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-амина (соед. 200);
- *N*-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамина (соед. 201);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)изоксазол-3-ил)пиридин-2-амина (соед. 202);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (соед. 203);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-метоксифенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 204);
- *N*-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 205);
- *N*-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-2,2-дифтор-*N*-метилацетамида (соед. 206);
- 2-(4-((5-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 207);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (соед. 208);

- 6'-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 209);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (соед. 210);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 211);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 212);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 213);
- 2-(3,5-дифтор-4-((4-(4-((3-(трифторметил)азетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 214);
- *N*-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамина (соед. 215);
- *трет*-бутил-5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (соед. 216);
- 2-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (соед. 217);
- 5-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амин (соед. 218);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(2-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 219);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(фуран-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 220);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-фенилэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 221);

- 2-(4-((4-(1H-индазол-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 222);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)бензамида (соед. 223);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 224);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (соед. 225);
- 3-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (соед. 226);
- *N*-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 227);
- *N*-(3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамида (соед. 228);
- 7-(2-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-2H-тетразол-5-ил)-2-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (соед. 229);
- (4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)(морфолино)метанона (соед. 230);
- 5-(1-(2-(4-хлорфенил)-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 231);
- 4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (соед. 232);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 233);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 234);

- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 235);
- 5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-феноксипентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 236);
- 8-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с][1,4]дiazепин-2-он (соед. 237);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 238);
- N-(циклопропилметил)-1-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензоил)пиперидин-3-карбоксамид (соед. 239);
- *трет*-бутил-3-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4H)-карбоксилат (соед. 240);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 241);
- 5-(1-(2-циклобутил-1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 242);
- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 243);
- N-(3-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)пентил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 244);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он (соед. 245);
- 2-(4-((5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол (соед. 246);

- 5-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2-амина (соед. 247);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(3-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 248);
- 5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-N,N-диметилбензо[d]оксазол-2-амина (соед. 249);
- энантиомера (S)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 250);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(пиридин-2-илметил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 251);
- 5-(2-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-2H-тетразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амина (соед. 252); 4-(5-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)тиазол-2-ил)морфолина (соед. 253);
- N-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-N-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамина (соед. 254);
- (S)-5-(1-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амина (соед. 255);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(1-фенилциклопропил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 256);
- 1-(4-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (соед. 257);
- N-(5-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)-2-(фенилтио)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 258);
- N-(4-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензил)-2,2-дифтор-N-метилацетамида (соед. 259);

- 3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)бензойной кислоты (соед. 260);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(тиофен-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 261);
- 3-(3-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензамида (соед. 262);
- 2-(4-((5-(2,4-дихлорфенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 263);
- N-(3-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 264);
- энантиомера А *трет*-бутил-5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (соед. 265);
- энантиомера В *трет*-бутил-5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (соед. 266);
- N-(3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)морфолин-4-карбоксамид (соед. 267);
- *трет*-бутил-7'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилата (соед. 268);
- N-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 269);
- N-(4-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин (соед. 270);

- 7'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 271);
- *трет*-бутил-2-(3-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)фенил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (соед. 272);
- энантиомера А 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (соед. 273);
- энантиомера В 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она (соед. 274);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензойной кислоты (соед. 275);
- 2-(дифторметил)-5-(6-((5-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)-2H-тетразол-2-ил)метил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 276);
- 6'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-3'-она (соед. 277);
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амин (соед. 278);
- *трет*-бутил-6'-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3'-оксо-3',4'-дигидро-1'H-спиро[пиперидин-4,2'-хиноксалин]-1-карбоксилата (соед. 279);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 280);
- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-*N,N*-диметиланилина (соед. 281);
- *N*-(4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)бензил)-*N*-метил-1-(пиридин-4-ил)метанамина (соед. 282);

- 1-((1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1-этил-3-(2-метоксипиридин-3-ил)мочевины (соед. 283);
- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторфенил)тио)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 284);
- 5-(5-((4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)тио)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-амин (соед. 285);
- 5-((4-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензил)амино)-2-метоксиникотинамида (соед. 286);
- 2-(дифторметил)-5-(4-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 287);
- 2-(4-((5-(бензо[b]тиофен-3-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 288);
- 2-(4-((5-(3-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 289);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)пиридин-2-амин (соед. 290);
- 5-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (соед. 291);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-он (соед. 292);
- N-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропил)метансульфонамида (соед. 293);
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-он (соед. 294);
- N-(3-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропил)-2,2-дифторацетамида (соед. 295);

- 4-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (соед. 296);
- 3-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (соед. 297);
- 6-(1-((5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-тетразол-5-ил)изоиндолин-1-она (соед. 298);
- 2-(дифторметил)-5-(2-((5-(тиофен-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазола (соед. 299);
- 5-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (соед. 300);
- 5-(1-(1-(5-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (соед. 301).

12. Соединение по п. 1, выбранное из

- N-[2-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-2-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этил]метансульфонамида, соед. 302;
- 5-[1-[1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-4-пиперидин-1-ил]бутил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 303;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 304;
- 3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]бензамида, соед. 305;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 306;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 307;

- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-амин, соедин. 308;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензоксазол-2-амин, соедин. 309;
- N-[(3S)-3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-3-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]пропил]метансульфонамида, соедин. 310;
- N-[(3R)-3-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-3-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]пропил]метансульфонамида, соедин. 311;
- 5-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-2-пирролидин-1-илэтил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соедин. 312;
- 5-[1-[(1S)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-2-пирролидин-1-илэтил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соедин. 313;
- (2R)-2-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-2-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этанола, соедин. 314;
- 4-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]анилина, соедин. 315;
- N-[4-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соедин. 316;
- 7-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соедин. 317;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он, соедин. 318;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-2,3-дигидроизоиндол-1-он, соедин. 319;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 320;

- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 321;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 322;
- 5-[1-[1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]-3-пирролидин-1-илпропил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соедин. 323;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-3,3-диметил-1H-индол-2-он, соедин. 324;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-дигидроиндол-2-он, соедин. 325;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 326;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 327;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]имидазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 328;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 329;
- 4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,3-оксазол-2-ил]анилин, соедин. 330;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол-2-амин, соедин. 331;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол-2-амин, соедин. 332;
- 3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]пиразол-4-ил]бензамида, соедин. 333;

- 3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]пиразол-4-ил]бензамида, соед. 334;
- 4-[4-(6-аминопиридин-3-ил)триазол-1-ил]-4-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]бутан-1-ола, соед. 335;
- N-[3-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамида, соед. 336;
- N-[3-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамида, соед. 337;
- N-[3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамида, соед. 338;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 339;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 340;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 341;
- 6-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 342;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 343;
- 5-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 344;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 345;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 346;

- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 347;
- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 348;
- 5-[1-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 349;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соедин. 350;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 351;
- N-[3-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соедин. 352;
- 2-(дифторметил)-5-[5-фтор-6-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазола, соедин. 353;
- 2-(дифторметил)-5-[3-фтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соедин. 354;
- 2-(дифторметил)-5-[2,3-дифтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соедин. 355;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соедин. 356;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соедин. 357;
- N-[4-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соедин. 358;

- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 359;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 360;
- N-[4-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 361;
- 5-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 362;
- N-[3-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 363;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 364;
- 2-[3-хлор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 365;
- 6-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2-оксазол-3-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соед. 366;
- 2-(дифторметил)-5-[2,5-дифтор-4-[[5-[3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил]тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 367;
- N-[4-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]имидазол-4-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин, соед. 368;
- N-[3-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]фенил]морфолин-4-карбоксамид, соед. 369;
- 5-[2-[[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторпиридин-2-ил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амин, соед. 370;

- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 371;
- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 372;
- 5-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 373;
- 5-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 374;
- 4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]анилина, соед. 375;
- 6-[1-[дидейтерио-[5-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 376;
- 6-[4-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-1-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 377;
- 5-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 378;
- N-[4-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина, соед. 379;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амина, соед. 381;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 382;
- N-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина, соед. 383;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 384;

- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соед. 385;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соед. 386;
- 7-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соед. 387;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-2Н-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амин, соед. 388;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 389;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 390;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 391;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 392;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соед. 393;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 394;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-N-этилхиназолин-2-амин, соед. 395;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 396;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амин, соед. 397;

- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амина, соед. 398;
- 6-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-N,N-диметилхинолин-2-амина, соед. 399;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амина, соед. 400;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амина, соед. 401;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амина, соед. 402;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амина, соед. 403;
- 6-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)изохинолин-3-амина, соед. 404;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]изохинолин-3-амина, соед. 405;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]изохинолин-3-амина, соед. 406;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амина, соед. 407;
- 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина, соед. 408;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-этилхинолин-2-амина, соед. 409;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-этилхинолин-2-амина, соед. 410;

- 5-(4-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-амина, соед. 413;
- 5-[4-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-амина, соед. 414;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 415;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 416;
- 6-[1-({4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 417;
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-фторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амина, соед. 418;
- 4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина, соед. 419;
- N-(4-(5-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-амина, соед. 420;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)изохинолин-1-амина, соед. 422;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амина, соед. 423;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2-фторбензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амина, соед. 424;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)хиназолин-2-амина, соед. 425;
- 2-(3-хлор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 426;

- 2-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 427;
- 2-(2,5-дифтор-4-((5-(изохинолин-6-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 428;
- 6-(2-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-2H-тетразол-5-ил)хинолин-3-амин, соед. 429;
- 2-(3-хлор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 430;
- 2-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 431;
- 2-(2,5-дифтор-4-((5-(изохинолин-1-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)фенил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 432;
- 7-(1-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин, соед. 433;
- 7-(1-(2-хлор-4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)хиназолин-4-амин, соед. 434;
- 2-(дифторметил)-5-[3-фтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 435;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 436;
- 2-(дифторметил)-5-[2,3-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 437;
- 2-(дифторметил)-5-[2,5-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 438;
- 2-(дифторметил)-5-[3,5-дифтор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 439;

- 2-[3-хлор-4-[[5-(1-пиразин-2-илциклопропил)тетразол-2-ил]метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 440;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 441;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 442;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 443;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 444;
- 6-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 445;
- 6-[2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-3-амин, соед. 446;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 447;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 448;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 449;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 450;
- 2-[2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 451;
- 2-[2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пропан-2-ил]пиридин-4-амин, соед. 452;

- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 453;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 454;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 455;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 456;
- 2-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 457;
- 2-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]пиримидин-5-амина, соед. 458;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амина, соед. 459;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амина, соед. 460;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амина, соед. 461;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амина, соед. 462;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амина, соед. 463;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амина, соед. 464;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-2-амина, соед. 465;

- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 466;
- 2-[2,3-дифтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 467;
- 2-[3,5-дифтор-4-[(5-изохинолин-6-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 468;
- 2-(дифторметил)-5-[2-фтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-1,3,4-оксадиазола, соед. 469;
- 2-[2,3-дифтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 470;
- 2-[3,5-дифтор-4-[(5-изохинолин-1-илтетразол-2-ил)метил]фенил]-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола, соед. 471;
- 6-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амина, соед. 472;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амина, соед. 473;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амина, соед. 474;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амина, соед. 475;
- 6-[2-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]тетразол-5-ил]-N-этилхинолин-2-амина, соед. 476;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 477;
- 6-[1-[(1R)-1-[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 478;

- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 479;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 480;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 481;
- 6-[1-[(1R)-1-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]этил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин, соедин. 482;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соедин. 483;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соедин. 484;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соедин. 485;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 486;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 487;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 488;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N-метилхиназолин-2-амин, соедин. 489;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соедин. 490;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соедин. 491;

- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N-этилхиназолин-2-амин, соедин. 492;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 494;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 495;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 496;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]-N,N-диметилхиназолин-2-амин, соедин. 497;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соедин. 498;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соедин. 499;
- 6-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]изохинолин-3-амин, соедин. 500;
- 6-[1-[[2-хлор-4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]триазол-4-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин, соедин. 501;
- 7-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соедин. 502;
- 7-[1-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,6-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]хиназолин-4-амин, соедин. 503;
- 6-(2-(4-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5-дифторбензил)-2H-тетразол-5-ил)-N-метилхинолин-2-амин, соедин. 504;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амин, соедин. 505;

- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]пиридин-2-амина, соед. 506;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 507;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 508;
- 6-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 509;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 510;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 511;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 512;
- 5-[1-[дидейтерио-[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дифторфенил]метил]триазол-4-ил]-1-метилбензимидазол-2-амина, соед. 513;
- 6-[5-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,3-бензотиазол-2-амина, соед. 514;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-1-амина, соед. 515;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хинолин-3-амина, соед. 516;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]-N-метилхинолин-2-амина, соед. 517;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амина, соед. 518;

- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амина, соед. 519;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]изохинолин-3-амина, соед. 520;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амина, соед. 521;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амина, соед. 522;
- 7-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]хиназолин-4-амина, соед. 523;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 524;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,5-дифторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 525;
- 6-[2-[[4-[5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-фторфенил]метил]тетразол-5-ил]тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина, соед. 526.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов в комбинации с лекарственным средством, выбранным из группы, включающей ингибиторы протеасом, иммунохимические ингибиторы, стероиды, ингибиторы бромодоменов, эпигенетические лекарственные средства, традиционные химиотерапевтические средства, такие как цисплатин и таксол, ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, ингибиторы киназ, такие как из семейства JAK, ингибиторы иммунных контрольных точек CTLA4, PD1 или PDL1, такие как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, атезолизумаб, авелумаб, ипилимумаб и тремелиумаб.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в качестве лекарственного препарата.

15. Соединение для применения по п. 14 в лечении одного или нескольких опосредованных HDAC6 заболеваний, выбранных из группы, включающей связанное с химиотерапией когнитивное нарушение (CRCI), отторжение трансплантата, GVHD, миозит, заболевания, ассоциированные с аномальными функциями лимфоцитов, множественную миелому, неходжкинскую лимфому, периферические невропатии, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, рак и нейродегенеративные заболевания, заболевания глаз.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров и пролекарств на их основе по любому из пп. 1–13 вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, подходящая для введения энтеральным путем, парентеральным путем, пероральным путем, местным путем или путем ингаляции.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16 или п. 17 в жидкой или твердой форме, предпочтительно в форме капсул, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, порошков, гранул, кремов или мазей.